

**ERGEBNISSE DER TRANSSPHENOIDALEN
OPERATION UND IHRE INDIKATION BEI
BEHANDLUNG SOGENANNTER
HORMONINAKTIVER HYPOPHYSENADENOME**

Doris Botzler

1978

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München

Direktor : Prof. Dr. F. Marguth

ERGEBNISSE DER TRANSSPHENOIDALEN OPERATION
UND IHRE INDIKATION BEI BEHANDLUNG SOGENANTER
HORMONINAKTIVER HYPOPHYSENADENOME

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Doris Botzler

geb. Ullrich

aus Hassfurt

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter : PD Dr. med. R. Fahlbusch

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. F. Marguth

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 25. 4. 1978

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG
2. METHODEN
 - 2.1. Patientengut
 - 2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
 - 2.2. Präoperative Diagnostik
 - 2.3. Operationsmethode
 - 2.4. Befunderhebung
 - 2.4.1. Nachuntersuchung
 - 2.5. Methoden der Auswertung
 - 2.5.1. Normalwerte
 - 2.5.2. Ophthalmologische Befunde
 - 2.5.3. Gruppenbildung
3. ERGEBNISSE
 - 3.1. Tumortopik
 - 3.2. Histologie
 - 3.2.1. Regressive Veränderungen
 - 3.3. Klinische Befunde
 - 3.3.1. Anamnese
 - 3.3.1.1. Initialsymptom
 - 3.3.1.2. Erstes Symptom, das den Patienten zum Arzt führt
 - 3.3.1.3. Multiple Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose
 - 3.3.1.4. Blutungen in das Adenom
 - 3.4. Operationsindikation
 - 3.5. Operationsverlauf
 - 3.5.1. Intraoperative Komplikationen
 - 3.6. Postoperative Nachsorge
 - 3.6.1. Antibiotikaphylaxe

3.7. Operationsergebnisse

3.7.1. Endokrine Befunde

3.7.1.1. Hormoneller Status vor der Operation

3.7.1.2. Postoperative Veränderungen der HVL-Funktionen

3.7.1.3. Endokrine Funktionen nach Mehrfachoperationen

3.7.1.4. Substitutionstherapie

3.7.1.5. Postoperativer Diabetes insipidus

3.7.2. Veränderungen im klinischen Bild

3.7.2.1. Hautfarbe

3.7.2.2. Leistungsfähigkeit

3.7.3. Ophthalmologische Veränderungen

3.7.3.1. Gesichtsfelddefekte

3.7.3.2. Prozentualer Visusverlust prä- und postoperativ

3.7.3.3. Ophthalmoplegie

3.8. Postoperative Komplikationen

3.8.1. Letalität

3.8.2. Liquorfistel

3.8.3. Meningitis

3.8.4. Sonstiges

3.8.5. Komplikationen nach Mehrfachoperationen

3.9. HNO-Ergebnisse

3.9.1. Untersuchungsergebnisse

3.9.2. Vorübergehende Beschwerden

3.9.3. Bleibende Beschwerden

3.10. Patienten mit Prolaktinämie

4. DISKUSSION

4.1. Ist die transssphenoidale Operation zur Behandlung
sog. hormoninaktiver Adenome geeignet ?

4.1.1. Therapiearten

- 4.1.2. Erfolge der transssphenoidalen Operation
 - 4.1.2.1. Ophthalmologische Erfolge
 - 4.1.2.2. Arbeitsfähigkeit
 - 4.1.2.3. endokrine Erfolge
- 4.1.3. Nachteile des transssphenoidalen Eingriffs
 - 4.1.3.1. Letalität
 - 4.1.3.2. Meningitiden und Liquorfisteln
 - 4.1.3.3. Diabetes insipidus
 - 4.1.3.4. Weitere Beschwerden
- 4.2. Inwieweit ist der operative Erfolg abhängig von
 - 4.2.1. der Tumorausdehnung
 - 4.2.2. der ophthalmologischen bzw.
 - 4.2.3. der endokrinen Ausgangslage vor Behandlung ?
- 4.3. Ausbildung endokriner und ophthalmologischer Symptome im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum
- 4.4. Problematik der prä- und/oder postoperativen Hyperprolaktinämie.
- 5. ZUSAMMENFASSUNG
- 6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN
- 7. LITERATURVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

1. TUMORTOPIK

i = intrasellär

s = suprasellär, Grad 1 : Anhebung der Cisterna optico - chiasmatica

Grad 2 : Ophthalmologische Störungen in Form
bitemporaler Gesichtsfelddefekte

Grad 3 : Dritter Ventrikel eingedellt

Grad 4 : Foramen-Monroi-Blockade

p = parasellär

sph = sphenoidal

2. HISTOLOGIE

Misch = Mischtyp

Ch = Chromophob

Eos = Eosinophil

3. GESICHTSFELDDEFEKTE

o = normale Gesichtsfelder

I = einseitiger Gesichtsfeldausfall

II = inkomplette bitemporale Hemianopsie bzw. leichtere
atypische Gesichtsfelddefekte

III = komplette bitemporale Hemianopsie

IV = ein Auge amaurotisch (bzw. nur noch Lichtperzeption)

V = beide Augen minimales Restgesichtsfeld

VI = komplette Amaurose beidseits
(in Anlehnung an FÜRST 1966)

4. HVL-FUNKTIONEN

- = Funktion ist insuffizient

(+) = Funktion ist grenzwertig, bzw. subnormal stimulierbar

+ = Funktion ist intakt

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Etwa 10 % (BAKAY 1950, OBERDISSE und TÖNNIS 1953) - im speziellen Krankengut der Neurochirurgischen Universitätsklinik München sogar ca. 25 % (1973 - 1975) - aller intrakraniellen Tumoren sind Hypophysenadenome. Etwa die Hälfte dieser Adenome erscheinen klinisch hormoninaktiv.

Diese Adenome wachsen meist expansiv aus dem Türkensattel heraus. Im Gegensatz dazu sind die hormonaktiven Tumoren in der Regel intrasellär entwickelt. Für diese auf die Sella turcica beschränkten Hormone produzierenden Adenome hat sich die transsphenoidale Operationsmethode seit etwa 5 - 7 Jahren zunehmend bewährt, zum Beispiel bei Wachstumshormon produzierenden Adenomen mit Akromegalie und bei Prolaktin produzierenden Tumoren mit Amenorrhoe - Galaktorrhoe - Syndrom. Dieser Zugang ist auch nach unserer 6-jährigen Erfahrung der einzig erfolgversprechende : Unter Anwendung des Operationsmikroskopes und der mikrochirurgischen Technik ist bei guter Einsicht in die Sella nur auf diesem Wege eine Normalisierung des Hormonexzesses unter Erhaltung von HVL-Funktionen möglich (FAHL - BUSCH et al 1975, KLEBER 1976).

Die hormon inaktiven in der Regel wesentlich größeren Adenome hingegen wurden wegen ihrer Ausdehnung in den Schädelinnenraum zunächst - auch in der Neurochirurgischen Klinik München - weiterhin auf transkraniell-subfrontalem Weg operiert.

Die Frage war, ob auch sog. hormoninaktive Tumoren auf transsphenoidalem Weg zu entfernen wären und ob die Methode auch für diese extrasellär entwickelten Adenome Vorteile gegenüber dem transkraniell-subfrontalen Zugangsweg bringen könnte. Medizin-historisch ist dazu erwähnenswert, daß CUSHING bereits in den 30-er Jahren Hypophysentumoren auf transsphenoidalem Weg operierte, dieses Vorgehen später aber wie seine Nachfolger wegen einer zu hohen Rezidivrate zugunsten der transkraniell-subfrontalen Methode

verließ. Damals stand dem Operateur allerdings noch kein Operationsmikroskop zur Verfügung, das Ende der 60-er Jahre in die Hypophysenchirurgie eingeführt wurde (HARDY 1971).

An der Neurochirurgischen Universitätsklinik München wurden nach ersten Erfahrungen mit kleineren intrasellären hormoninaktiven Adenomen im Laufe der Zeit auch größere nach suprasellär entwickelte Adenome auf transssphenoidalem Wege operiert.

Die vorliegende Arbeit soll über die Erfahrungen mit der transssphenoidalen Operationsmethode bei Behandlung sog. hormoninaktiver Adenome berichten sowie Erfolge und Grenzen anhand endokriner, klinischer und ophthalmologischer Befunde aufzeigen. Zu diesem Zweck wurde eine prospektive Nachuntersuchung vorgenommen.

2. METHODEN

2.1. PATIENTENGUT

Diese Untersuchung bezieht sich auf 61 Patienten mit sogenannten hormon-inaktiven Hypophysentumoren, die von Dezember 1969 bis Oktober 1974 an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München auf trans-sphenoidalem Weg operiert worden sind.

2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Operation lag das Alter der Patienten im Durchschnitt bei 49 Jahren. Vier Patienten hatten bereits ein Alter von über 70 Jahren, ein Patient von über 80 Jahren erreicht (Abb. 1). Das Manifestationsalter der Erkrankung lag im Mittel bei 45 Jahren.

Männer waren dreimal so häufig betroffen wie Frauen.

2.2. PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK

Alle Patienten wurden vor der Operation röntgenologisch und ophthalmologisch, die meisten von ihnen auch endokrinologisch untersucht.

Zur Beurteilung des intrasellären Tumorwachstums wurde von jedem Patienten eine Tomographie der Sella angefertigt. Eine Vorstellung über die Größe des suprasellären Tumoranteils ließ sich durch die - ebenfalls bei jedem Patienten durchgeführte - lumbale Pneumencephalographie mit Cisternographie gewinnen. Bei den meisten Patienten wurde zur Beurteilung des parasellären Tumorwachstums zusätzlich eine Carotisangiographie angefertigt. Serienmäßig wurde das EEG geschrieben und ein Echoencephalogramm erstellt.

Bei allen Patienten, abgesehen von den Patienten mit akuter Blutung in das Adenom, wurde eine perimetrische Gesichtsfeldbestimmung und Visusprüfung in der Universitätsaugenklinik durchgeführt.

Eine präoperative endokrine Funktionsdiagnostik erfolgte überwiegend in der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

2.3. OPERATIONSMETHODE

Die Operation erfolgte transnasal-transsphenoidal nach HARDY (1971) in einer modifizierten Methode.

Zugang zur Sella :

Nach einem Schleimhautschnitt im Vestibulum oris wird der knöcherne Naseneingang freigelegt und die Mucosa einseitig rechts oder links vom Nasenseptum abpräpariert. Bei einigen Patienten wurden untere Anteile des Nasenseptums reseziert, ab Mitte 1972 wurde unter einseitig paraseptalem Vorgehen das Septum am Boden eingeschnitten. Nach Einführen des Spekulum wird das Septum zur Seite gedrängt und die Keilbeinhöhle eröffnet. Unter dem Operationsmikroskop wird die Mucosa des Cavum sphenoidale abgelöst und eventuell in die Keilbeinhöhle eingebrachenes Tumorgewebe entfernt.

Anschließend wird der knöcherne, meist papierdünne bzw. bereits perforierte Sellaboden abgetragen und das Periost der Sella mit der Mikroschere eröffnet.

Intraselläres Vorgehen :

Meist quillt nach Inzision des Sellaperiosts bereits spontan Adenomgewebe hervor. Weiteres Tumorgewebe wird mit Kürette und Faßzange unter Bildwandlerkontrolle entfernt. Der intakte Hypophysenkörper wird, sofern er zu erkennen ist, soweit als möglich geschont. Nach Ausräumen der intrasellären Adenomanteile sinken die suprasellären Tumorteilchen in der Regel in die Sella, sodaß vorwiegend in der Sella gearbeitet werden kann. Schließlich tritt bei den meisten Patienten die ursprünglich supraselläre Tumorkapsel weit in die Sella, z.T. bis zum Sellaboden, ein.

Wundverschluß :

Zu Anfang der Operationsserie wurde der Sellaboden mit zwei Lagen lyophilisierter Dura mit Hilfe von Histoacrylkleber verschlossen.

Später wurde ein dem Oberschenkel entnommenes Muskelstückchen oder ein Stück Nasenknorpel in die Sella eingefügt.

Anschließend wird das Nasenseptum mit einer Naht an seiner basalen Bruchstelle fixiert und die Schleimhaut an das Septum antamponiert. Die Wunde im Bereich des Vestibulum oris wird mit resorbierbaren Fäden genäht.

2.4. BEFUNDERHEBUNG

Die eigene Befunderhebung erfolgte in Form einer Nachuntersuchung. Um die Untersuchung und Befragung der Patienten möglichst effektiv zu gestalten, wurde vor Einbestellung des einzelnen Patienten der Krankheitsverlauf anhand der Befunde der Neurochirurgischen Klinik, der Universitätsaugenklinik und der II. Medizinischen Klinik beobachtet und tabellarisch erfaßt.

2.4.1. Nachuntersuchung

Von den 61 Patienten, über die berichtet wird, waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung - August bis Dezember 1974 - 5 Patienten verstorben.

Alle noch lebenden 56 Patienten wurden in die neurochirurgische Ambulanz einbestellt. 2 Patienten konnten wegen der langen Anreise nicht kommen, 2 Patienten waren unbekannt verzogen ohne Hinterlassung ihrer neuen Adresse und 5 Patienten schließlich lehnten es auch nach 2-maliger Einbestellung ab, zu einer Nachuntersuchung zu erscheinen.

Somit konnten nur 47 der 61 Patienten nachuntersucht werden.

Die Anamnese- und Befunderhebung erfolgte mit Hilfe eines speziell entworfenen Fragebogens (KLEBER 1976).

Zunächst wurde rückblickend der postoperative Verlauf erfragt (Diabetes insipidus, postoperativer Arbeitsbeginn, Leistungsfähigkeit).

Die verbliebene Hypophysenfunktion ließ sich durch klinische Wertung der Zieldrüsenfunktionen erfassen (Behaarung, Libido und Potenz, Periode, Kälteintoleranz, Obstipation, Müdigkeit, Hautfarbe u.a.).

Ferner wurde auf die medikamentöse Substitution wie auch auf Beschwerden im Nasen-Rachen-Raum eingegangen. Die Patienten wurden nach Rhinoliquorrhoe, Trockenheitsgefühlen, Borkenabgang, Mißempfindung, Sekretabfluß, Geruchsbeeinträchtigung und nach dem Auftreten unangenehmer Gerüche ausdrücklich befragt. Die Nase wurde auf den Zustand der Nasenschleimhaut und des Nasenseptums hin untersucht.

Alle Patienten wurden in der Universitätsaugenklinik nachuntersucht.

2.5. METHODEN DER AUSWERTUNG

Endokrine Ausfälle wurden anamnestisch, vom klinischen Bild her und anhand von Labordaten, die vorwiegend in der II. Medizinischen Klinik erstellt wurden, beurteilt. Nur wenn auf eine prä- oder postoperative Diagnostik verzichtet worden war, mußten allein klinische Befunde zur Bewertung herangezogen werden :

Die so gewonnenen Angaben sind in den Tabellen mit Sternchen gekennzeichnet.

Die Anstiegssfähigkeit der Wachstumshormonspiegel auf eine Insulin-Hypoglykämie-Belastung diente als empfindlichster Parameter einer gestörten Hypophysenfunktion.

Der Diagnose eines sekundären Hypogonadismus wurden, sofern möglich, klinische Daten (Impotenz, Potenzverlust, Amenorrhoe, Menstruationsstörungen) zugrundegelegt. Die Ergebnisse des LRH-Testes werden mitangeführt, auf die Diskrepanz zwischen Testergebnissen und klinischen Befunden (SOUVATZOGLU 1972) wird eingegangen.

Die Diagnose einer sekundären Hypothyreose stützt sich präoperativ auf die Laboratoriumsbefunde des T₃-Tests (sogenanntes freies T₃-¹²⁵J) oder/

und des T_4 -Testes (Gesamthyroxin) beziehungsweise, soweit möglich, auf den Index des freien Schilddrüsenhormons. Als Grundlage der postoperativen Bewertung der Schilddrüsenfunktion diene der TRH-Test.

Die Diagnose einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz wurde bei pathologischem Ausfall des ACTH-Testes, die einer Stressinsuffizienz bei ungenügendem Cortisolanstieg auf eine Insulin-Hypoglykämie-Belastung gestellt.

2.5.1. NORMALWERTE

Zur Erfassung der Zieldrüsenfunktionen wurden drei Funktionsstufen gebildet :

normale Funktion, gekennzeichnet mit Symbol +
grenzwertige, subnormale (bzw. stressinsuffiziente) Funktion, gekennzeichnet mit Symbol (+) und
insuffiziente Funktion, gekennzeichnet mit - .

NORMALWERTE :

Basalspiegel : HGH < 5 ng/ml (v. WERDER 1975)
HPRL ♀ 50 - 650 μ E/ml
♂ 50 - 500 μ E/ml
LH ♀ fertil 1,2 - 7,8 ng/ml
♀ post Menopause 2,78 - 30,8 ng/ml (SOUVATZOGLOU
♂ 1,57 - 6,61 ng/ml 1972)
TSH 0,8 - 5,5 μ E/ml (ERHARDT 1973)
Schilddrüse : T_3 -Test 32 - 42 % (HORN et al 1974)
 T_4 : 4,5 - 10 μ g%
freier T_4 -Index : 2,0 - 3,8
Funktions- : Insulin-Hypoglykämie-
tests Test $\Delta 60'$ Cortisol > 12 μ g%
 $\Delta 30'$ HGH > 7 ng/ml
(GREENWOOD et al 1966)

ACTH - Belastung	Δ 4h Cortisol 38 - 72 $\mu\text{g}\%$
intravenöser LRH - Test	Δ 30' LH $> 2 \text{ ng/ml}$ (v. WERDER 1975)
intravenöser TRH - Test	Δ 30' TSH 2,7 - 23,6 $\mu\text{E/ml}$ HPRL-Anstieg um 56,5% $\pm 1,9$ nach 30' (L' HERMITE 1972, v. WERDER 75)

SUBNORMALE BZW. GRENZWERTIGE BEREICHE :

Wachstumshormon : HGH-Anstieg auf IHT auf das 4-5fache des
Basalwertes (auf 10-20 ng/ml)

Schilddrüsenhormon : T_4 - 4,0 - 5 $\mu\text{g}\%$

T_3 - Test 28 - 31 %

TRH-Test : Δ TSH 30' : 2,2-2,7 $\mu\text{E/ml}$

LRH-Test : Δ LH 30' : 1,5-2,0 ng/ml

2.5.2. OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDE

Gesichtsfeldausfälle mußten, der Vielfalt der Befunde wegen, kategorisiert werden. Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an FÜRST (1966) unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieses Patientenkollektivs :

- o = normale Gesichtsfelder
- I = einseitiger Gesichtsfeldausfall
- II = inkomplette bitemporale Hemianopsie bzw. leichtere
atypische Gesichtsfelddefekte
- III = komplette bitemporale Hemianopsie
- IV = ein Auge amautotisch (bzw. nur noch Lichtperzeption)

V = beide Augen minimales Restgesichtsfeld

VI = komplette Amaurose beidseits.

Die effektive Sehschärfe eines Patienten resultiert aus der Funktionsfähigkeit beider Augen und ihrem Zusammenspiel. Die Visusminderung wurde daher mit einer aus der Beurteilung beider Augen resultierenden Zahl prozentual erfaßt. Die Prozentzahlen wurden der folgenden Tabelle (NORDIN 1955) entnommen :

Sehschärfe des einen Auges

	1,0-0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,0
Sehschärfe des anderen Auges								
1,0-0,7	0	1	3	5	10	12	15	20
0,6		3	5	10	12	15	20	25
0,5			10	12	15	20	25	32
0,4				15	20	25	32	40
0,3					25	32	40	50
0,2						40	50	65
0,1							65	80
0,0								100

So ist die prozentuale Visusminderung bei einem Visus von 0,7-1 auf dem einen, Amaurose auf dem anderen Auge nur 20 %. Damit wird der in diesem Fall noch gut erhaltenen Gesamtsehfähigkeit Rechnung getragen. Die Prozentangabe über die Visusminderung geht daher in erster Linie von der noch erhaltenen subjektiven Sehfähigkeit aus.

2.5.3. GRUPPENBILDUNG

Alle 61 Patienten wurden grundsätzlich als Gesamtkollektiv abgehandelt.

Im Rahmen der Besprechung der Operationsergebnisse und -Komplikationen (s. 3.7.1.3., 3.8.5.) schien es jedoch sinnvoll, zwei Gruppen aus der Gesamtheit auszugliedern:

1. Zweizeitig transsphenoidal-transkraniell operierte Patienten (n=4)
2. Patienten mit Rezidivtumoren (Mehrfachoperationen) (n=10)

Diese Patienten können weiterhin nach Art der Erstoperation aufgliedert werden in

Patienten mit Rezidiv nach einer transkraniellen Erstoperation

(n=9, Beobachtungszeitraum < 10 Jahre) bzw.

Patienten mit Rezidiv nach einer transsphenoidalen Erstoperation

(n=2, Beobachtungszeitraum < 4 Jahre).

Diese Gruppen werden den ausschließlich transsphenoidal operierten Patienten mit Primärtumoren gegenübergestellt.

Bei 24 der 61 Patienten mit klinisch inaktiven Hypophysentumoren waren prä- und/oder postoperativ die Prolactinspiegel radioimmunologisch bestimmt worden. Die Gruppe der Patienten mit diagnostizierter Hyperprolaktinämie (n=14) wird als dritte Sondergruppe unter 3.10. abgehandelt.

Eine prinzipielle Unterteilung aller Patienten nach der Prolaktinaktivität bzw. der Prolaktinspiegel läßt sich nicht durchführen, da bei der Mehrheit der Patienten (2/3) noch keine standardisierten Untersuchungsmethoden zur Prolaktinbestimmung zur Verfügung standen.

3. ERGEBNISSE

3.1. TUMORTOPIK

Aus den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik (s.o.) läßt sich, in Verbindung mit den Operationsberichten, eine Aussage über Größe und Wachstumsrichtungen der Hypophysenadenome treffen.

Das Ausmaß der s u p r a sellären Tumorausdehnung kann mit Hilfe der pneumencephalographischen Untersuchung beurteilt werden. Zeigen sich hier und ophthalmologisch keine pathologischen Befunde, ist der Tumor noch nicht nach suprasellär entwickelt. Dieses Stadium wird in dieser Arbeit mit "Grad o" bezeichnet.

Ein Adenom, das über die Sellaeingangsebene hinauswächst, führt zunächst zu einer Anhebung der direkt über der Sella gelegenen Cisterna optica-chiasmatica (Grad 1). Erreicht die supraselläre Ausdehnung eine Größe von über 10 - 15 mm, stellen sich in der Regel Sehstörungen ein (BYNKE 1964), die im Schweregrad bitemporalen Gesichtsfeldefekten entsprechen (Grad 2).

Der Abstand zwischen Sellaeingang und dem Boden des dritten Ventrikel schwankt individuell zwischen 4 und 17 mm (BULL 1956). Bei einer suprasellären Tumorgöße von durchschnittlich 20 mm wird es daher sicher zu einer Eindellung des dritten Ventrikel kommen (Grad 3). Wächst der Tumor weiter in das Schädelinnere hinein, tritt schließlich eine Blockade der Foramina Monroi auf (Grad 4).

Adenome ohne supraselläre Ausdehnung n=7

Bei nur 3 der 61 Patienten (5 %) blieb das Hypophysenadenom auf die Sella begrenzt. Bei 4 weiteren Patienten war der Tumor zusätzlich in die Keilbeinhöhle eingebrochen und bei zwei dieser Patienten auch nach parasellär gewachsen.

Extraselläre Ausdehnung n = 58

Bei 95 % der Patienten war der Tumor in mindestens einer Ebene aus der Sella heraus entwickelt :

zu 89 % nach suprasellär

zu 49 % nach parasellär (überwiegend -zu 34 %- nur in leichter Ausprägung)

zu 48 % nach extrakraniell in die Keilbeinhöhle

															
9	8	6	3	3	2	6	5	1	6	5	3	2	2		
17: ips		14: i, s, sph				12: i, s			11: ips, sph		7: i (p, sph)				

Abb. 2 : WACHSTUMSRICHTUNGEN DER HYPOPHYSENADENOME, n=61

 = suprasellär Grad 1 oder 2

 = supras. Grad 3 oder 4

 = parasellär

 = sphenoidal

Etwa 50 % der nach suprasellär gewachsenen Tumoren erreichten den dritten Ventrikel. Bei einem Patienten kam es zu einer Foramen-Monroi-Blockade (Abb. 3).

11 % aller suprasellären Adenome (6) wuchsen vermutlich asymmetrisch, da sie zu einseitigen Gesichtsfelddefekten führten. Da auch die parasellären Tumoranteile meist asymmetrisch gewachsen waren, blieben somit nur etwa 35 % aller Adenome ziemlich genau in der Mittelebene. Die verschiedenen Kombinationen an Wachstumsrichtungen traten etwa gleich häufig auf :

gleichzeitig intra-, supra- und paraselläres Wachstum	zu 28 %
gleichzeitig supraselläres und extrakranielles Wachstum	zu 23 %
nur intra- und supraselläres Wachstum	zu 20 %
gleichzeitig alle Wachstumsrichtungen	zu 18 %

3.2. HISTOLOGIE

Die lichtmikroskopischen Präparate wurden im Institut für Neuropathologie der Universität München unter Leitung von Prof. Stochdorph beurteilt.

23 mal wurde ein chromophobes Adenom

17 mal ein Adenom vom Mischtyp

4 mal ein überwiegend eosinophiles Adenom

diagnostiziert (Abb. 4). 17 Adenomproben waren nicht differenzierbar.

Bleiben diese 17 Adenome unberücksichtigt, so verhält sich die Häufigkeit der Diagnosestellung

chromophob : Mischtyp : eosinophil wie 6 : 4 : 1.

3.2.1. Regressive Veränderungen

Von den 61 Adenomen waren 33 (54 %) regressiv, im Sinne eines degenerativen Prozesses, verändert :

Als Folge einer Kompression der im Hypophysenstiel gelegenen afferenten Blutversorgung von Tumor und pars distalis der Hypophyse durch das - zunächst in Richtung des geringsten Widerstandes wachsende - Adenom (ROVIT et al. 1972, LAWRENCE et al. 1973) oder aber als Folge eines zu raschen, seine Blutversorgung überfordernden Tumorwachstums kann es, möglicherweise unabhängig voneinander (BROUGHAM et al. 1950), zu Blutungen und Nekrosen im Tumorbereich kommen. So ergaben sich bei 22 der 61 Patienten (36 %) histologisch Hinweise auf Blutungen in das Adenom :

18 Patienten zeigten Zeichen einer abgelaufenen, älteren Blutung

(meist xanthochrome Flüssigkeit und Hämosiderinzellen)

4 Patienten Symptome einer akuten Blutung (sog. Hypophysenapoplexie)

Bei jedem dritten Patienten mit nicht akuter Blutung und bei drei der vier Patienten mit akuter Blutung waren Mehrfachblutungen wahrscheinlich.

Bei 6 Patienten (10 %) fanden sich fibrotische Veränderungen ohne Hinweis auf eine abgelaufene Blutung.

Eine zystische Degeneration kann - unabhängig von Blutungen - durch eine fortschreitende hydropische Verquellung von Tumorzellen entstehen (OBERDISSE und TÖNNIS 1953). Dieser Fall trat bei 4 Patienten (7 %) ein.

Verkalkungen, die bei Hypophysenadenomen als ein seltenes Ereignis gelten (OBERDISSE und TÖNNIS 1953), traten bei 6 Patienten (10 %) auf, meist in Form einer - röntgenologisch erkennbaren - Verkalkung der Tumorkapsel.

Zusammenfassend kam es

bei 6,5 % der Patienten (4/61) zu einer akuten Blutung,

bei 30 % der Patienten (18/61) zu einer nicht akuten Blutung und

bei 23 % der Patienten (14/61) zu weiteren degenerativen Veränderungen ohne Zeichen einer abgelaufenen Blutung.

Regressive Veränderungen

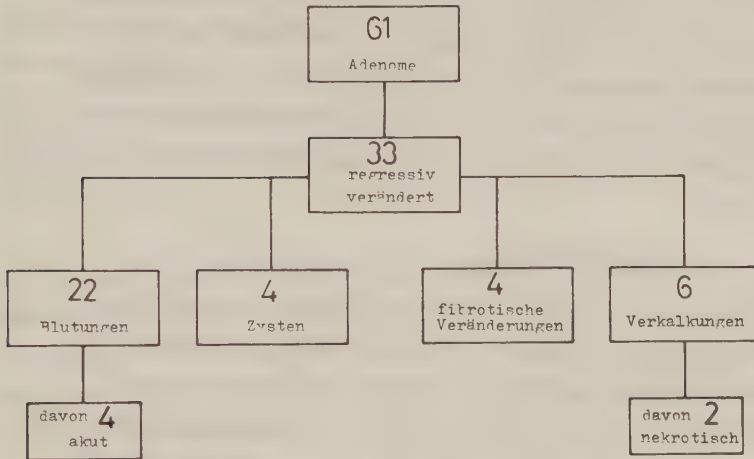


Abb. 5 : ART UND HÄUFIGKEIT REGRESSIVER VERÄNDERUNGEN, n = 61

3.3. KLINISCHE BEFUNDE

Die sogenannten hormoninaktiven Hypophysenadenome manifestieren sich klinisch durch die Folgen ihres expansiven Wachstums. Die intraselläre Raumforderung führt zu Verdrängung des noch funktionsfähigen Hypophysengewebes, die supraselläre Ausdehnung zu einer Druckschädigung der Nn. optici bzw. des Chiasma opticum. Das klinische Bild wird daher geprägt durch endokrine Funktionsausfälle und ophthalmologische Veränderungen.

3.3.1. Anamnese

Während Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle gut zu objektivieren sind, lassen sich anamnestische Angaben über endokrine Ausfälle und Kopfschmerzen nur schwer erfassen. So können die Zahlenangaben für Impotenz zu niedrig, die für Kopfschmerzen zu hoch veranschlagt sein. Eine klinische Aussage über Gonadenfunktionsstörungen bei Frauen läßt sich kaum treffen, da ihr Erkrankungsalter im Durchschnitt bei 43 Jahren liegt und daher Frauen in der generativen Lebensphase in der Minderheit sind. Grenzfälle, bei denen es sich sowohl um eine frühzeitige Menopause als auch um eine sekundäre Amenorrhoe handeln kann, bleiben unberücksichtigt.

3.3.1.1. Initialsymptom

Als erstes Symptom in der Anamnese der 61 Patienten erwiesen sich

Ophthalmologische Veränderungen bei	27 Patienten	(44 %)	} 29 %
Libido- und Potenzminderung bei	13 Patienten	(21 %)	
Amenorrhoe bei	5 Patienten	(8 %)	
Kopfschmerzen bei	12 Patienten	(20 %)	
gleichzeitig alle genannten Symptome	4 Patienten	(7 %)	

Während bei jedem 10. Patienten die Symptome gleichzeitig einsetzten, standen bei etwa der Hälfte der übrigen Patienten zu Beginn der Erkrankung ophthalmologische Beschwerden im Vordergrund. Jeder dritte Patient gab als Erstsymptom Gonadenfunktionsstörungen an, jeder fünfte Patient Kopfschmerzen.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der Erstsymptomatik und der Operation schwankte zwischen 14 Tagen und 14 Jahren. Er lag im Mittel bei 2,8 Jahren.

3.3.1.2. Erstes Symptom, das den Patienten zum Arzt führt

Patienten, die zuerst ophthalmologische Veränderungen bemerkten, suchten meist sofort einen Arzt auf. Länger als ein halbes Jahr warteten nur Patienten mit kurzzeitigen Sehstörungen, die sich spontan wieder zurückbildeten. Von diesen Patienten abgesehen lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen dem Auftreten erster Sehstörungen und Arztbesuch bei 3 Monaten.

Die Patienten mit frühzeitigen Gonadenfunktionsstörungen lassen sich in zwei Gruppen teilen. Die erste Gruppe - 8 Patienten - suchte wegen dieser Störungen sofort den Arzt auf : Drei männliche Patienten - zwei von ihnen unter 30 Jahre alt - klagten über Potenzstörungen und Leistungsminderung, fünf Patientinnen über Amenorrhoeen. Alle acht Patienten wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3,5 Jahren symptomatisch mit Antiovarienten bzw. mit Testosteronpräparaten behandelt, bis schließlich die Diagnose eines Hypophysentumors gestellt wurde.

Die zweite Gruppe, weitere 10 Patienten, begab sich erst nach dem Auftreten von zusätzlichen Sehstörungen zum Arzt. Dies verzögerte die Diagnosestellung um durchschnittlich 3 Jahre.

Während sich bei allen Patienten mit Gonadenfunktionsstörungen entweder aufgrund ihrer Scheu, einen Arzt aufzusuchen oder aufgrund ärztlicher

Fehldiagnosen die richtige Diagnosestellung um über 3 Jahre verzögerte, wurde sie bei Patienten, die zuerst über Kopfschmerzen geklagt hatten, im Rahmen eines halben Jahres gestellt.

Es suchten somit zusammenfassend von den 61 Patienten

42 Patienten (69 %) wegen ophthalmologischer Veränderungen,

11 Patienten (18 %) wegen Kopfschmerzen,

5 Patienten (13 %) wegen Amenorrhoe,

3 Patienten wegen Libido- und Potenzminderung

zuerst den Arzt auf.

Zwischen dem ersten Arztbesuch und der Operation lagen unterschiedliche Zeiträume in Abhängigkeit von der Erstsymptomatik :

Durchschnittlich 0,5 Jahre bei Kopfschmerzen

1,5 Jahre bei Sehstörungen

3 Jahre bei Gonadenfunktionsstörungen

3 Jahre bei multipler Erstsymptomatik.

Eine Ursache für diese verhältnismäßig langen Abstände gründet in der anfänglichen Weigerung der Patienten, sich operieren (Pat.Nr. 4, 26, 48, 53, 55, 56) bzw. eine Verdachtsdiagnose weiter abklären zu lassen (Pat.Nr. 15, 35, 53).

Eine weitere Ursache liegt in der bloßen Symptombehandlung durch den erstbehandelnden Arzt (Antiovlantientherapie, Verschreiben einer neuen Brille). Häufig genug ist die symptomatische Behandlung zunächst auch noch erfolgreich (bei Pat.Nr. 3, 8, 10, 30, 51).

Schließlich sind noch Fehldiagnosen für die zeitliche Verzögerung ausschlaggebend. Die häufigste ophthalmologische Fehldeutung war "Retrobulbärneuritis". Zwei Patienten wurden auf Augenfarkt, eine Patientin langjährig auf grauen Star behandelt.

3.3.1.3. Multiple Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose

16 von 56 Patienten (29 %) zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose folgende umfassende Symptomatik :

Klinische Zeichen der Hypophyseninsuffizienz wie Libido- und Potenzminderung bzw. Amenorrhoe, Abnahme der Sekundärbehaarung, fahlgelbes Hautcolorit, Leistungsminderung - ophthalmologische Symptome und Kopfschmerzen.

Bei 40 Patienten (71 %) fehlten einzelne Symptome :

10 Patienten hatten keine Kopfschmerzen,
10 Patienten gaben keine Gonadenfunktionsstörungen an,
7 Patienten hatten weder Kopfschmerz noch Sehstörungen,
6 Patienten weder fahle Hautfarbe noch vermind. Sek.behaarung,
7 Patienten hatten ausschließlich Sehstörungen und waren sonst beschwerdefrei.

Insgesamt fand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung folgende Symptommhäufung :

Sehstörungen	55/61 = 90%
Potenzminderung	36/40 = 90%, davon impotent: 14/40 = 35%
Menstruationsstörungen	7/ 8 = 87%, davon Amenorrhoe 4/ 8 = 50%
Leistungsminderung	45/57 = 79%, davon arbeitsunf. 17/57 = 30%
Mind. der Sek.behaarung	35/46 = 76%, starker H-ausfall 14/46 = 30%
fahle Haut	37/56 = 66%
Kopfschmerz	29/46 = 63%, sehr heftiger KS 10/46 = 22%
Adynamie	10/57 = 21%

Die Vielfalt der Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose weist auf die Schwierigkeit der Diagnosefindung zu einem früheren Zeitpunkt, bei dem noch Einzelsymptome vorherrschen, hin.

3.3.1.4. Blutungen in das Adenom n = 22

Patienten mit Blutungen in das Adenom gaben zu 38 % Sehstörungen, zu 29 % Gonadenfunktionsstörungen, ebenfalls zu 29 % Kopfschmerzen und zu 4 % alle Symptome gleichzeitig als Erstsymptom an. Kopfschmerzen traten somit dreimal so häufig, alle anderen Ausfälle in gleicher Häufigkeit wie bei den restlichen Patienten ohne Blutung in das Adenom auf.

Zum Zeitpunkt der Diagnose fanden sich bei über 80 % der Patienten Sehstörungen, ein fahles Hautcolorit, extreme Müdigkeit, Gonadenfunktionsstörungen und eine Abnahme der Sekundärbehaarung. 70% der Patienten klagten über Kopfschmerzen, 35 % zeigten adynamie Züge.

Alle 4 Patienten mit akuter Blutung klagten über plötzlich heftige Kopfschmerzen, starken Leistungsabfall und psychische Verlangsamung. Erbrechen, Bewußtseinsverlust, akute Sehverschlechterung bzw. Ophthalmoplegie traten dagegen nur bei zwei Patienten auf. Bei einem Patienten war es zu einer Ophthalmoplegie - ohne weitere Schädigung der Sehbahn - gekommen.

Bei den Patienten mit nicht akuter Blutung in das Adenom hatte jeder Dritte keine Kopfschmerzen, jeder Fünfte keine Sehverschlechterung. Nur 20 % der Patienten bemerkten einen akuten Visusverlust.

Beim Vergleich dieser Patientengruppe mit den übrigen Patienten zeigt sich, daß Arbeitsunfähigkeit bei den Patienten mit Blutung doppelt so häufig - bei jedem zweiten Patienten - auftritt. Während Kopfschmerzen von den Patienten mit Blutung dreimal so häufig als Erstsymptom benannt wurden, kamen sie zum Zeitpunkt der Diagnose bei diesen Patienten nicht häufiger vor als auch bei den übrigen Patienten. Adynamie Persönlichkeitsveränderungen waren dagegen nur bei Patienten mit Blutung in das Adenom zu beobachten.

Die präoperativen Symptome dauerten im Mittel 7,5 Jahre (2, 4, 5 bzw. 14 Jahre) bei akuten, 2,3 Jahre bei nicht akuten Blutungen.

14 Patienten (60 %) hatten vermutlich Mehrfachblutungen. Die erste Blutung erfolgte durchschnittlich 2-3 Jahre präoperativ. Meist traten plötzliche Symptome auf - akute Sehverschlechterung, Doppelbilder, Ohnmacht, heftige Kopfschmerzen - die sich zum Teil wieder spontan zurückbildeten. Ein Patient (Nr. 27) wurde auf "Encephalitis mit Retrobulbäreneuritis" behandelt. Trotz zunehmendem Leistungsabfall des Patienten wurde die richtige Diagnose erst 5 Jahre später nach Auftreten einer homonymen Hemianopsie gestellt.

3.4. OPERATIONSINDIKATION

Bei über 80 % der Patienten war aufgrund der progressiven Gesichtsfeldeinschränkungen eine ophthalmologische Indikation zur Operation gegeben.

Bei den restlichen 10 Patienten ohne supraselläre Tumorausdehnung bestand eine endokrinologische Indikation :

4 Patientinnen mit Amenorrhoe äußerten Kinderwunsch (Pat.Nr. 3,5,8,18)
6 Patienten klagten über starke Leistungsminderung, heftige Kopfschmerzen und Impotenz (Pat.Nr. 1,2,4,6,7,20).

Bei zwei Patienten dieser Gruppe hatte sich zusätzlich eine Ophthalmoplegie (Nr. 7, 20) bzw. eine psychische Veränderung (Nr. 1, 2), bei einem Patienten ständiges Erbrechen (Nr. 6), bei einem weiteren Patienten ein Gewichtsverlust von über 20 kg innerhalb weniger Monate (Nr. 4) eingestellt.

Nach Ausschluß eines Kollektivs zur primär transkraniellen Operation (s. Abb. 17) war bei den meisten der hier besprochenen Patienten eine Indikation zu transssphenoidalem Vorgehen gegeben :

Bei 29 Patienten wegen eines Tumoreinbruchs in die Keilbeinhöhle

Bei 9 Patienten aufgrund des erhöhten Operationsrisikos

Bei 7 Patienten mangels suprasellärer Tumorausdehnung

Bei 4 Patienten infolge einer akuten Blutung in das Adenom

Bei 4 weiteren Patienten mit kompletter Amaurose wegen der erhöhten Gefährdung einer Traumatisierung der nn. optici durch einen transkraniellen Eingriff.

Legt man diese Einteilung zugrunde, so war bei 56 % unseres Patientenkollektivs eine transsphenoidale Operation absolut indiziert :

Bei 29 Patienten wegen der beginnenden oder bereits manifesten extrakraniellen Tumorausdehnung, bei 4 Patienten wegen ihres hohen Alters (über 70 Jahre).

4 Patienten wurden aufgrund der Tumorlokalisation - alle Adenome waren weit nach intrakraniell gewachsen - von vorneherein zweizeitig zuerst transsphenoidal - dann transkranial operiert (Pat.Nr. 12, 49, 59, 60).

3.5. OPERATIONSVERLAUF

Die Operation erfolgte in Allgemeinnarkose mit Intubation, 56 mal mit Halothan und Stickoxyd, 5 mal in Neuroleptanalgesie.

12 % der Patienten zählten zu Risikogruppe 1	+
72 %	zu Risikogruppe 2 und
16 %	zu Risikogruppe 3.

Die Einstufung zu Gruppe 2 erfolgte überwiegend wegen einer ausgeprägten Hypotonie, vereinzelt wegen einer labilen Hypertonie, einer Coronarinsuffizienz bzw. wegen hohen Alters der Patienten.

In Risikogruppe 3 waren gleichermaßen Patienten mit Hypertonie, Adipositas, hohem Alter und bradykarder Hypotonie vertreten.

+ Einteilung nach dem Anästhesiejournal der Anästhesieabteilung der neurochir. Klinik (Leitg.: Prof. Dr. R. Enzenbach).

Die Operation dauerte, Operationsein- und -ausleitung mitinbegriffen, durchschnittlich 3,5 Stunden. Die reine Operationszeit - Schnittbeginn bis Nahtende - lag im Mittel bei 2 Stunden. Operationszeiten über 4 Stunden kamen dann gehäuft vor, wenn die Tumorkonsistenz derb war.

Die intraoperative Beurteilung der Tumorbeschaffenheit ergab ein Häufigkeitsverhältnis

Weich-		derb-	
zerfließlich	:	faserig	von 6,7 : 1

(Adenome von verschiedenartiger Konsistenz sind nicht miteinbezogen). Somit waren nur 13 % aller Adenome von derbfaseriger, 87 % dagegen von zerfließlicher Konsistenz.

Bei 5 Patienten ließ sich vermutlich nicht alles Tumorgewebe radikal entfernen : Bei 3 Patienten mit derbfaseriger Tumorkonsistenz konnte das Diaphragma sellae nicht vollständig von Tumorresten befreit werden (Pat.Nr. 27, 41, 53). Bei den anderen beiden Patienten diente die transphenoidale Operation unter Berücksichtigung ihres hohen Alters nur zur Entlastung des Chiasma opticum und des Hypothalamus : der Tumor war zudem weit nach retrosellär gewachsen (Pat.Nr. 20, 48).

Bei etwa 2/3 der Patienten trat nach Entfernung suprasellärer Tumoranteile das Diaphragma sellae gegen Ende der Operation tiefer. Bei 3 Patienten blieb das Diaphragma fixiert (Pat.Nr. 33, 51, 56). Zwei dieser Patienten wurden an einem Tumorrezidiv operiert, sodaß es sich vermutlich um Verwachsungen nach der ersten Operation handelte. Bei einer Patientin fiel eine Verkalkung der Tumorkapsel auf (Nr. 51).

Die Sella wurde zu Beginn der Operationsserie bei 36 Patienten mit 2 oder 3 Lagen Lyodura und Histoacrylkleber, 4mal zusätzlich mit einem Muskelstückchen bzw. 2mal zusätzlich mit Nasenknorpelstückchen und später bei 15 Patienten nur mit einem dem Oberschenkel entnommenen Muskelstück und Fascie verschlossen.

3.5.1. Intraoperative Komplikationen

Der Zugang zur Sella war, zu Beginn der Operationsserie, bei 8 Patienten ($8/61 = 13\%$) erschwert und mit stärkeren Blutungen aus der Schädelbasis verbunden, weshalb der Eingriff bei 5 Patienten zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt wurde.

Während der Blutverlust bei allen übrigen Patienten, bei denen die Operation völlig komplikationslos verlaufen war, im Mittel bei nur 0,7 l lag, somit meist keine Bluttransfusionen erforderlich waren, mußte bei diesen Patienten ein Verlust von durchschnittlich 3,5 L Blut ausgeglichen werden.

Ursache des erhöhten Blutverlustes waren 6 mal venöse und 2 mal arterielle Blutungen.

Zu starken venösen Blutungen kam es

1 mal aus dem Knochen beim Durchbrechen des Keilbeinhöhlenbodens,
1 mal aus der Schädelbasis nach Eröffnen der Keilbeinhöhle und
4 mal aus der Adenomkapsel.

Bei 4 der 6 Patienten mußte die Operation abgebrochen und etwa 10 Tage später erneut auf transsphenoidalem Wege wiederholt werden. Die Adenome dieser 4 Patienten waren alle von derbfaseriger Konsistenz.

Zu arteriellen Blutungen kam es bei einer Patientin, bei der die Keilbeinhöhle unsymmetrisch nach rechts entwickelt und dadurch die Orientierung in der Mittellinie stark erschwert war (Pat.Nr. 5). Da der Sellaboden sehr schlecht zu lokalisieren war, mußte auch bei dieser Patientin die Operation abgebrochen werden. Nach der zweiten Operation ließ sich eine A. carotis - Sinus cavernosus - Fistel durch einen angiographischen Shunt-Nachweis und ein pulssynchrones, leises Geräusch im Schläfenbereich verifizieren.

Ein zweiter Patient (Nr. 60), der bereits seit 6 Jahren unter einem Parkinsonsyndrom und einer rechtsseitigen Hemiparese litt, hatte ein invasiv wachsendes Adenom ohne Kapsel, das sich weit in den dritten Ventrikel, nach subfrontal und retrosellär erstreckte. Der Tumor hatte das Diaphragma sellae durchbrochen. Die transsphenoidale Operation war bei dem 70-jährigen Patienten wegen des reduzierten Allgemeinzustandes nur zur Entlastung der Nn. optici gedacht. Nach Ende der Operation kam es bei diesem Patienten zu massivem Blutdruckanstieg und zu Zeichen gesteigerten intrakraniellen Drucks mit nachfolgend Atemstillstand und Pupillenstarre. Bei Wiedereröffnen der Sella blutete es massiv aus der Sellahöhle. Bei der sofort durchgeführten transkraniellen Operation fand sich ein großes intracerebrales Hämatom, das spontan die Hirnrinde perforierte. Die Blutungsquelle lag in einem Gefäß des Circulus arteriosus Willisii. Der Patient erholte sich nicht mehr und verstarb am Tag nach der Operation.

3.6. POSTOPERATIVE NACHSORGE

Bei komplikationslosem Verlauf blieben die Patienten postoperativ noch 5 - 10 Tage in stationärer Behandlung. Die intraoperativ begonnene Hydrokortisonmedikation von 50 - 100 mg wurde postoperativ schrittweise auf 25 mg/Tag (15-5-5-5) gesenkt. Diese Dosis wurde bis zu der - 4-6 Wochen später erfolgenden - endokrinologischen Untersuchung beibehalten. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse endokriner Funktionsteste wird dann die erforderliche Substitutionstherapie eingestellt.

Weitere ophthalmologische, klinische und endokrinologische Kontrolluntersuchungen in halbjährigen Abständen dienen der Ausschließung eines Tumorrezidivs bzw. der Überwachung der Substitutionstherapie.

3.6.1. Antibiotikaapplikation

In den ersten 4 Jahren dieser Operationsserie bekamen alle Patienten - wie auch in allen anderen großen Serien transssphenoidaler Operationen - Antibiotika, in der Regel 3 x 1 g Binotal / Tag. Vereinzelt wurden auch Totocillin, Albiotic, Refobacin oder Cephalotin verabreicht. Die Gefahr einer Meningitis konnte dadurch nicht abgewandt werden : Sie entwickelte sich bei einem Patienten (Nr. 29) unter Totocillin, bei dem zweiten Patienten (Nr. 6) unter Binotal.

In der Operationsserie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Hamburg lassen sich Meningitiden ebenfalls nicht vermeiden, obgleich nach einem präoperativen Nasenabstrich mit Antibiogramm die Patienten testgerecht mit Antibiotika vorbehandelt wurden (KAUTZKY 1974, mündl. Mitteilung).

Deshalb und wegen der großen Gefahr der Resistenzbildung der Erreger unterblieb seit Juli 1974 prinzipiell eine sog. "Antibiotikaphylaxe".

3.7. OPERATIONSERGEBNISSE

3.7.1. ENDOKRINE BEFUNDE

3.7.1.1. Hormoneller Status vor der Operation

Als feinsten Indikator einer gestörten Hypophysenfunktion erwies sich - bei einer Häufigkeit von 95 % (35 von 37 Pat.) - der mangelnde Wachstumshormonanstieg auf eine Insulinhypoglykämiebelastung :

Bei 11 % aller Patienten (4/37) konnte nur ein subnormaler, bei 84 % (31/37) kein nennenswerter Anstieg beobachtet werden.

Insuffizienzen der Zieldrüsen entwickelten sich, gemessen an der Häufigkeit ihres präoperativen Auftretens, in folgender Reihenfolge :

Zuerst eine Gonadeninsuffizienz mit 84 % (46/55), gefolgt von einer Schilddrüsenfunktionsstörung mit 64 % (34/53) bzw. 55 % (29/53) unter Ausschluß grenzwertiger Bereiche und einer Nebennierenrindeninsuff. mit 53 % (25/47) bzw. 19 % (9/47) ohne Einbeziehung von Stressinsuffizienzen.

Bei etwa jedem zweiten Patienten mit klinisch diagnostiziertem Hypogonadismus (25/46) war ein LRH-Test durchgeführt worden : Bei 56 % (14/25) stiegen die LH-Spiegel trotz des Hypogonadismus auf LRH normal an. Zu 2/3 waren die Adenome dieser Patienten weit nach suprasellär gewachsen, zu 1/3 vorwiegend intrasellär entwickelt und von einer Hyperprolactinämie begleitet.

Der TRH-Test ergab bei 13 von 21 hypothyreoten Patienten (62 %) einen normalen TSH-Anstieg. Bei allen 13 Patienten hatte sich der Tumor weit nach suprasellär ausgedehnt (Grad 2 oder 3).

4 Patienten mit Hypogonadismus und Hypothyreose (Nr. 29, 40, 41, 51) zeigten sowohl normale Ergebnisse im LRH- als auch im TRH-Test.

Eine komplett erhaltene Hypophysenfunktion - einschließlich der GH-Sekretion - fand sich bei 2 Patienten (Nr. 30, 37), weitere 4 Patienten zeigten normale Zieldrüsenfunktionen (Nr. 9, 22, 58, 60). Somit war präoperativ bei 14 % der Patienten (6/43) kein Anhalt für eine Störung der peripheren Zieldrüsen gegeben.

Eine komplette HVL-Insuffizienz konnte präoperativ bei 8 von 43 Patienten diagnostiziert werden (19 %).

Die Aufschlüsselung der präoperativen endokrinen Ausfälle nach dem

Ausmaß des suprasellären Tumorstadiums ergab folgende Verteilung :

supraselläre Tumorausdehnung (Absolutzahlen)				
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
HVL intakt	0	1	2	3
HVL teilin-				
suffizient	4	9	4	9
HVL insuff.	2	1	5	0

Anzahl der Patienten
(n = 40)

Danach war eine intakte Hypophysenfunktion mit wachsender suprasellärer Tumorausdehnung häufiger zu beobachten.

Rein intraselläre Adenome führten dagegen ausnahmslos zu endokrinen Ausfallsymptomen.

Eine deutliche Korrelation zwischen der Häufigkeit des Ausfalles einer Partialfunktion und der Tumorgöße bestand nicht. So zeigten die Wachstumshormonsekretion und die thyreotrope Funktion keine Abhängigkeit vom Tumorstadium :

Diese beiden Funktionen fielen jeweils in allen Wachstumsstadien etwa gleich häufig aus (GH mit 80-90 %, THYR. mit 50-60 %). Die gonadotrope Funktion schien mit 100 % sogar bevorzugt bei Patienten mit intrasellären Adenomen insuffizient zu werden, verglichen mit etwa 75 % bei allen anderen Patientengruppen mit suprasellärer Tumorausdehnung.

Als einzige deutlich variable Funktion der Tumorgöße blieb nur die Nebennierenrindenfunktion. Sie war bei Patienten mit weit nach suprasellär gewachsenen Adenomen (Grad 2 und 3) doppelt so häufig beeinträchtigt wie bei Patienten mit kleineren Adenomen. Auffällig schien der mit zunehmender suprasellärer Tumorausdehnung wachsende Anteil der Patienten mit Stressinsuffizienzen bei erhaltenem Cortisolanstieg auf ACTH-Belastung.

3.7.1.2. Postoperative Veränderungen der HVL-Funktionen

Postoperativ war der Anteil der Patienten mit einer GH-Sekretionsinsuff. mit 83 % (35/42) gleichgeblieben, Gonadeninsuff. hatten sich von 84 % auf 76 % (38/50), Schilddrüsenfunktionsstörungen von 55 % auf 44 % (24/55) vermindert und NNR-Insuffizienzen von 19 % auf 36 % (20/56) erhöht.

(s. Abb. 6, schraffierte Säulen)

Subnormale bzw. grenzwertige Bereiche (Abb. 6, nicht schraffierter Teil) wurden postoperativ häufiger (GON, THYR.), Stressinsuffizienzen (GH, NNR) dagegen seltener als vor der Behandlung diagnostiziert.

Ein Panhypopopituitarismus wurde präoperativ bei 19 %, postoperativ bei 21 %, völlig normale Zieldrüsenfunktionen sowohl prä- als auch postoperativ bei 17 % der Patienten (7/42) gefunden.

Eine Aufschlüsselung der einzelnen Partialfunktionen nach dem Grad der Insuffizienz vor und nach Behandlung ist der folgenden Abb. 7 zu entnehmen :

← PRÄOP. →									
- (+) +			POSTOP.			+ (+) -			
26	4	1	Pat. zahl	↓	Pat. zahl	6	0	41	
1	1	2	+	+	9	6	3		
2	1	3	(+)	(+)	1		1		
23	3	26	-	-	37		37		
GH, n=31						GON., n=47			
verbess.	3					verbess.	4		
verschl.	3					verschl.	0		

- (+) +			+ (+) -						
24	4	18	Pat. zahl	Pat. zahl	19	17	9		
7	1	18	+	+	16	12	3	1	
5	4	9	(+)	(+)	17	4	13		
12	4	19	-	-	12	3	1	8	
THYR, n=47						NNR, n=45			
verbess.	12					verbess.	4		
verschl.	11					verschl.	8		

Unter alleiniger Berücksichtigung der Patienten, deren endokriner Status sowohl prä- als auch postoperativ vollständig erhoben worden war ($n=40$), konnte postoperativ

bei 40 % der Patienten (16/40) keine endokrine Veränderung,

bei 32,5 % (13/40) eine Verbesserung und

bei 27,5 % (11/40) eine Verschlechterung der HVL-Funktionen diagnostiziert werden.

SELEKTIVE OPERATIONEN : ($n = 29/40$)

Bei 72,5 % aller Patienten konnte das Adenom selektiv, das heißt unter Erhaltung der noch intakten Hypophysenvorderlappenfunktionen, entfernt werden.

POSTOPERATIVE MINDERUNG DER HVL-FUNKTIONEN : ($n = 11/40$)

Am häufigsten entwickelte sich postoperativ eine sekundäre Hypothyreose (8 mal), 4 mal zusammen mit einer sekundären NNR-Insuffizienz. Bei 2 Patienten verschlechterte sich sowohl die GH- als auch die ACTH-Sekretionskapazität, 1 mal betraf die Funktionsstörung nur die Nebennierenrinde.

Nur bei 3 Patienten (7,5 %), die präoperativ nur eine partielle HVL-Insuffizienz aufwiesen, kam es postoperativ zu einer kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Nr. 8, 12, 56). Alle 3 Patienten waren bereits mehrfach operiert worden.

Eine Abhängigkeit der postoperativen HVL-Funktionsminderung von der Tumortopik oder -konsistenz ließ sich nicht feststellen.

POSTOPERATIVE BESSERUNG DER HVL-FUNKTIONEN :

Eine postoperative Erholung einzelner endokriner Funktionen ließ sich bei 13 von 40 Patienten (32,5 %) ermitteln.

Es besserten sich im einzelnen

11 mal die Schilddrüsenfunktion, 8 mal im Sinne einer Normalisierung

4 mal die NNR-Funktion zu normaler Funktionsfähigkeit

3 mal die GH-Sekretionskapazität, 1 mal zu normalen Werten

2 mal die Gonadenfunktion.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese zum Teil 6 Wochen nach der Operation, zum Teil später, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung erhobenen Werte im weiteren Verlauf noch Schwankungen unterliegen.

3.7.1.3. Endokrine Funktionen nach Mehrfachoperationen n = 11

Bei diesen 11 Patienten konnte nach der zweiten Operation mit 36 % (4/11) doppelt so häufig wie nach Erstoperationen (5/31) ein Panhypopituitarismus nachgewiesen werden.

Bei 4 Patienten war nur noch eine Funktion suffizient, bei 3 Patienten allerdings (Nr. 16, 37, 58) konnte die HVL-funktionsfähigkeit auch nach der zweiten Operation noch weitgehend erhalten werden.

3.7.1.4. Substitutionstherapie

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war bei 11 Patienten (11/61 = 23 %) keine Hormonsubstitution erforderlich.

Die übrigen Patienten verteilen sich nach Art der Substitution folgendermaßen (n=50) :

Tabelle 2 : Postoperative Hormonsubstitution, N=50

	<u>HYDROCORTISON</u>	<u>THYROXIN</u>	<u>SEXUALSTEROIDE</u>
10 Patienten (21 %)	+	+	+
11 Patienten (23 %)	+	+	-
8 Patienten (17 %)	-	+	+
3 Patienten (6 %)	+	-	-
3 Patienten (6 %)	-	+	-
1 Patient (2 %)	-	-	+
INSGESAMT	25 Patienten = 53 %	31 Patienten = 66 %	19 Patienten = 40 %

Jeder zweite nicht mit Hydrocortison substituierte Patient war allerdings stressinsuffizient, das heißt er müßte lediglich in Stresssituationen (Operation, Pneumonie etc.) mit Hydrocortison substituiert werden.

3.7.1.5. Postoperativer Diabetes insipidus

In dieser Operationsserie trat nach
61 transsphenoidalen Operationen 25 mal (= 41%), nach
9 transkraniellen Operationen 7 mal (= 78%)
ein Diabetes insipidus auf (Abb. 8).

Tabelle 3 : Postoperativer Diabetes insipidus, N=25

	D.insip. insgesamt	therapiebedürftiger D.insip. (> 1 Tag)	D.insip.z.Z.der Nachuntersuchung
Patienten- zahl N = 61	25 (41 %)	21 (34 %)	1 (2%)

Bei 21 transsphenoidal operierten Patienten (34 %) mußte der Diabetes insipidus therapiert werden. Die jeweilige Medikation ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte nur noch eine Patientin (Nr. 8) Symptome eines manifesten Diabetes insipidus (s.S. 30). Ein weiterer Patient (Nr. 31) gab auf Erfragen Polyurie und Polydipsie an, im Durstversuch ließ sich jedoch der Verdacht auf einen Diabetes insipidus nicht bestätigen.

Der Diabetes insipidus persistierte somit nur bei 4 % (1/25) aller Patienten mit postoperativem Diabetes Insipidus.

Ein postoperativer Diabetes insipidus trat mit zunehmender Tumorgroße häufiger auf.

Tabelle 5 : Tumortopik bei Patienten mit p.o. D.insip.

TOPIK	intra	supra 1	supra 2	supra 3
Zahl der Pat. mit p.o.D.ins. N = 25	1	6	8	10
Anteil der Pat. mit D.ins.an der Gesamtheit in %	14 (1/7)	46 (6/13)	47 (8/17)	43 (10/23)

Während nur bei einem von 7 Patienten ohne supraselläre Tumorausdehnung ein Diabetes insipidus auftrat, kam es bei fast jedem zweiten Patienten mit suprasellärer Tumorausdehnung - unabhängig vom Ausmaß des suprasellären Wachstums - zu einem postoperativen Diabetes insipidus.

BEGINN des Diabetes insipidus :

Die Symptome eines Diabetes insipidus setzten bei allen Patienten sowohl mit kleineren Adenomen als auch bei einigen Patienten mit größeren suprasellären Tumoren (Grad 2 oder 3) unmittelbar postoperativ ein.

Bei 3 Patienten (Nr. 47, 50, 55) wurde am ersten Tag nach der Operation ein erniedrigtes spezifisches Gewicht gemessen. Erst am 3.-6. Tag kam es erneut zu einer Polyurie.

Diese 3 Patienten und alle weiteren Patienten mit verzögert einsetzendem Diabetes insipidus (4.-10. postoperativer Tag) hatten einen stark nach suprasellär gewachsenen, überwiegend bis an den Boden des dritten Ventrikel reichenden Tumor (Abb. 9).

VERLAUF und DAUER :

Der Diabetes insipidus verlief, nach sofortiger Therapie mit Pitressin-Tannat i.m., bei allen Patienten sehr mild : Das spezifische Gewicht des Urins lag im Mittel bei 1004, die Maximalausscheidung bei

+ Nach BINDER (1976) ist das spezifische Gewicht ebenso aussagekräftig wie die Osmolalität

4 Litern Urin / Tag.

Nur Patientin Nr. 8, bei der der Diabetes insipidus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, 2,5 Jahre postoperativ, noch persistierte, zeigte in der ersten Woche nach der Operation eine Polyurie von über 8 l/Tag. Bei ihr ließ sich bei der Adenomentfernung der Hypophysenhinterlappen nicht abgrenzen und wurde - auch dem histologischen Befund zufolge - zum Teil mitentnommen.

Jeder zweite Patient mit therapiebedürftigem Diabetes insipidus konnte spätestens 4 Wochen postoperativ die entsprechende Medikation mit ADH-Präparaten (Vasopressin- oder DDAVP-Nasenspray) bzw. Carbamazepin (Tegretal) wieder absetzen. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war nur noch eine Patientin substituitionsbedürftig.

3.7.2. VERÄNDERUNGEN IM KLINISCHEN BILD

Im präoperativen Verlauf klagten 63 % (29/46) der Patienten über frontale oder retrobulbäre Kopfschmerzen, 22 % über sehr heftige, stechende Beschwerden.

Eine Beziehung zwischen dem Auftreten der Kopfschmerzen und der Tumorstichtungsrichtung (extrakraniell-sphenoidal bzw. suprasellär) ließ sich nicht ermitteln. Dagegen traten Kopfschmerzen gehäuft bei Patienten mit Blutung in das Adenom bzw. mit Hyperprolactinämie auf.

So konnte bei 48 % (14/29) der Patienten mit präoperativen Kopfschmerzen eine Blutung diagnostiziert werden.

10 Patienten gaben auch postoperativ noch Kopfschmerzen an. Dies entspricht einer Besserungsrate von 65 %. Bei einer Patientin (Nr. 51)

setzten die Kopfschmerzen erst postoperativ ein.

Auffallend erschien bei dieser Gruppe die nur geringe Wachstumstendenz der Adenome. Bei 10 Patienten standen Gonadenfunktionsstörungen ganz im Vordergrund, die sich, meist auch als Erstsymptom benannt, postoperativ nicht besserten (bei Pat. Nr. 1, 2, 6, 8, 12, 16, 18, 21, 24, 51). Bei jedem dieser Patienten, bei dem der Prolactinspiegel postoperativ bestimmt worden war, lag er weit über dem Normalbereich (Nr. 2, 6, 12, 21, 51).

Bei einem Patienten (Nr. 20) traten nach einer transsphenoidal-transkraniellen Operation neuralgiforme Kopfschmerzen im Bereich des rechten oberen Trigeminusastes auf.

Bei der Nachuntersuchung zeigten Patienten vielfach phänotypisch Veränderungen :

So hatte bei 6 von 48 Patienten (12,5 %) die Sekundärbehaarung wieder zugenommen, 15 der 37 Patienten (41 %) mit präoperativ fahl-gelbem Hautcolorit schienen normal pigmentiert.

3.7.2.1. Hautfarbe

In Abbildung 10 wurden jeweils 10 präoperativ aufgrund ihrer alabasterfarbenen, bräunungsunfähigen Haut besonders auffallende Patienten, die postoperativ

a, unverändert fahl-gelb bzw.

b, gut pigmentierfähig

schienen, aus dem Gesamtkollektiv herausgegriffen.

Alle Patienten mit postoperativ normalisierter Hautfarbe zeigten vor der Operation eine vollständige GH-Sekretionsinsuffizienz, fast alle (Nr. 22 ausgenommen) zusätzlich eine Gonaden- und Schilddrüseninsuffizienz. Nur die Nebennierenrindenfunktion war bei 1/3 der Patienten erhalten bzw.

bei einem weiteren Drittel stressinsuffizient.

Mit Normalisierung der Hautfarbe erholte sich zumindest e i n e der HVL-Funktionen : Am häufigsten besserte sich, entsprechend der - gemessen am Gesamtkollektiv - auffallend hohen präoperativen Insuffizienzrate, die Schilddrüsenfunktion (8 mal), gefolgt von GH-Sekretion und NNR-Funktion (jeweils 3 mal) bzw. der Gonadenfunktion (2 mal).

Die Schilddrüse war daher, mit einer Ausnahme (Nr. 54), postoperativ bei allen Patienten zumindest subnormal funktionsfähig.

Bei der Patientengruppe mit postoperativ unverändert fahl-gelbem Hautcolorit konnte umgekehrt, wiederum nur mit einer Ausnahme (Nr. 2), postoperativ eine Schilddrüseninsuffizienz diagnostiziert werden.

Da vor der Operation die Schilddrüse (trotz fahl-gelber Hautfarbe !) bei über 2/3 der Patienten weitgehend normal arbeitete, verschlechterte sich postoperativ am häufigsten diese Funktion (5 mal). Die NNR-Funktionsfähigkeit minderte sich 2 mal.

Diese Tendenz zu einer Beibehaltung der fahlen Hautfarbe bei postoperativer Funktionsverschlechterung bzw. gleichbleibender Insuffizienz und zu zunehmender Pigmentierfähigkeit bei postoperativer Erholung einzelner HVL-Funktionen zeigt die Abbildung 10.

3.7.2.2. Leistungsfähigkeit

Vor der Operation gaben 79 % der Patienten (45/57) eine verminderte Leistungsfähigkeit an. 30 % (17/57) fühlten sich arbeitsunfähig. Die hormonell nicht substituierten Patienten klagten am häufigsten über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwächegefühl oder Schwindel.

Postoperativ zeigten, unter anderem vor allem aufgrund der begonnenen Substitutionstherapie, alle Patienten eine bessere physische und psychische

Verfassung als vor der Operation. Nur bei einer Patientin (Nr. 33) war die Leistungsfähigkeit postoperativ stark reduziert, da sie hormonell nicht substituiert worden war.

Noch müde, aber leistungsfähiger als vor der Operation fühlten sich 4 Patienten (Nr. 17, 42, 50, 51).

Die meisten Patienten nahmen 4-8 Wochen nach ihrer Entlassung wieder ihre Arbeit auf. Alle zur Nachuntersuchung erschienenen 47 Patienten waren - Rentner ausgenommen - v o l l beschäftigt. Auch die präoperativ arbeitsunfähigen oder stark leistungsgeminderten Patienten konnten wieder voll ihrer Arbeit nachgehen (z.B. Nr. 44, 46, 47 und 49 als Landwirte, Nr. 23, 51 als Hausfrauen, Nr. 42 als Lehrerin, Nr. 1, 31, 55 als Angestellte).

Nur eine Patientin war infolge vollständiger Erblindung arbeitsunfähig (Nr.53).

Deutlichere psychische Veränderungen ließen sich anlässlich der Nachuntersuchung nicht nachweisen.

Bereits präoperativ als "psychisch alteriert" beurteilte Patienten waren auch einer 2-maligen Aufforderung zur Nachuntersuchung nicht gefolgt, sodaß über psychische Veränderungen insgesamt keine Aussage getroffen werden kann.

3.7.3. OPHTHALMOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

Die ophthalmologische Symptomatik wird bestimmt durch gleichzeitiges oder isoliertes Auftreten von Gesichtsfeldausfällen, Minderung der Sehkraft bzw. Augenmuskellähmungen.

Die letzte perimetrische Gesichtsfeldprüfung einige Tage vor der Operation ergab bei fast allen Patienten mit suprasellärer Tumorausdehnung einen pathologischen Befund. Nur bei einem Patienten mit akuter Blutung in das Adenom (Nr. 20) ließ sich keine Gesichtsfeldeinschränkung erkennen.

Somit konnte bei 87 % aller Patienten ein pathologischer Gesichtsfeldbefund erhoben werden (53/61).

Mit wachsender Tumorgroße nahmen die Gesichtsfeldeinschränkungen zu : So hatte der Tumor nur bei jedem 5. Patienten mit leichteren Gesichtsfelddefekten, bei jedem 2. mit bitemporaler Hemianopsie und bei 2 von 3 Patienten mit schwereren Ausfällen den Boden des dritten Ventrikel angehoben. Im Einzelfall ließen sich jedoch vielfach Abweichungen hiervon aufzeigen.

Bei 92 % (44/48) aller Patienten mit Gesichtsfeldeinschränkungen wurde im Rahmen der präoperativen Visusprüfung zusätzlich eine herabgesetzte Sehschärfe diagnostiziert. Die Visusminderung wird in dieser Arbeit mit nur einer Zahl, die die Sehkraft beider Augen berücksichtigt, prozentual angegeben (s. 2.5.1.2.).

Zwischen dem Ausmaß des Gesichtsfelddefektes und dem Grad der Visusminderung bestand keine streng gleichsinnige Beziehung : Bei einigen Patienten zeigte sich, trotz schwerer Gesichtsfeldausfälle, ein nur geringer Visusverlust (Nr. 21, 25, 27, 56), bei anderen umgekehrt eine inadäquat hohe Visusminderung bei nur geringer Gesichtsfeldeinschränkung (13, 14, 42, 60).

Jeder 5. Patient mit Gesichtsfeldeinschränkungen wies Zeichen einer mehr oder weniger kompletten Ophthalmoplegie auf, wie auch 2 weitere Patienten, bei denen sich die Augenmuskellähmung als einziges ophthalmologisches Symptom herausstellte.

3.7.3.1. Gesichtsfelddefekte

PRÄOPERATIVE BEFUNDE :

Die Abb. 11 zeigt Art und Häufigkeit der präoperativen Gesichtsfeldausfälle.

Nur bei 8 Patienten fanden sich normale Gesichtsfelder - bei 53 Patienten

konnten Gesichtsfelddefekte nachgewiesen werden, zu 85 % waren beide Augen betroffen.

Das klassische Symptom, die bitemporale Hemianopsie, konnte in kompletter Ausprägung, nur bei 17 Patienten dieses Kollektivs (32 %) beobachtet werden.

Weitgehende Ausfälle beider Gesichtsfelder zeigten	14 (26 %)
Inkomplette bitemporale bzw. atypische Ausfälle	11 (21 %)
Eine komplette Amaurose beidseits	3 (6 %)

Patienten.

Unter Miteinbeziehung inkompletter bitemporaler Defekte erhöht sich der Anteil bitemporaler Hemianopsien auf 45 %.

Als häufigste Störung erwies sich bei den einseitigen Gesichtsfelddefekten der Ausfall der temporalen Hälfte (4 Patienten), gefolgt von einem temporalen oberen Quadrantenausfall (3 Patienten) bzw. einer Amaurose (1 Patient).

VERGLEICH PRÄ- UND POSTOPERATIVER BEFUNDE :

Da 4 Patienten postoperativ verstarben, läßt sich ein Vergleich nur bei 57 Patienten ziehen.

Abb. 12 stellt die Häufigkeit der verschiedenen Befunde prä- und postoperativ einander gegenüber. Abb. 13 geht im einzelnen darauf ein, welche postoperativen Befunde sich aus den präoperativen Gesichtsfelddefekten entwickelten.

N o r m a l e Gesichtsfelder :

Die Zahl der Patienten mit völlig normalen Gesichtsfeldern liegt postoperativ doppelt so hoch wie präoperativ :

Bei jedem 3. Patienten konnte nach der Operation perimetrisch kein pathologischer Befund mehr erhoben werden. Dies entspricht einer

Normalisierungsrate von 22 %.

Alle 11 Patienten mit postoperativ normalisierten Gesichtsfeldern zeigten vor der Operation keinen Gesichtsfeldausfall, der im Schweregrad über eine bitemporale Hemianopsie hinausging : Bei 4 Patienten bestand ein einseitiger Gesichtsfelddefekt (Nr. 11, 14, 17, 44), bei 3 Patienten eine inkomplette bitemporale Hemianopsie (Nr. 13, 45, 54) und bei weiteren 4 Patienten eine komplette bitemporale Hemianopsie (Nr. 31, 49, 57, 61). Die vollständige Rückbildung der Gesichtsfelddefekte stand in keinem Zusammenhang zur Tumorgroße, da sich bei jedem zweiten Patienten der Tumor bis in den dritten Ventrikel ausgedehnt hatte, bei einem Patienten war es sogar zu einer Blockade der Foramina Monroi gekommen.

Eine nur kurze Dauer der präoperativen Symptomatik scheint die Normalisierung stark zu begünstigen, da bei den 11 Patienten zwischen dem ersten Auftreten ophthalmologischer Beschwerden und der Operation höchstens 1 Jahr, im Mittel jedoch nur 5 Monate lagen. Bei 2 Patienten (Nr. 57, 44) hatten sich zwar bereits 6 Jahre vor der Operation kurzzeitig Sehstörungen eingestellt, sich jedoch wieder vollständig zurückgebildet und waren erst unmittelbar präoperativ erneut aufgetreten.

Bitemporale Hemianopsie :

Alle 14 bitemporalen Hemianopsien haben sich postoperativ gebessert, 4 sogar völlig normalisiert. Bei einer Patientin (Nr. 50) bestand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwar immer noch ein Ausfall der temporalen Gesichtsfelder, die Lichtmarken für die Außengrenzen konnten jetzt jedoch erkannt werden. Diese Patientin war 5 Jahre lang auf "Grauen Star" behandelt worden.

3 schwere Gesichtsfelddefekte besserten sich postoperativ zu bitemporalen Hemianopsien (Nr. 43, 48, 56).

Insgesamt reduzierte sich die Häufigkeit bitemporaler Hemianopsien nach der Operation auf einen Anteil von 7 %.

Amaurose bzw. minimale Restgesichtsfelder .

Diese schweren Defekte traten postoperativ nur noch halb so häufig auf wie vor der Operation (bei 8 Patienten). Bei allen Patienten mit kompletter Amaurose beidseits bzw. mit minimalen Restgesichtsfeldern besserte sich die Symptomatik nach der Operation.

Die schlechteste Ausgangslage für eine postoperative Besserung der Gesichtsfeldeinschränkungen war bei den Patienten gegeben, bei denen das Gesichtsfeld des einen Auges vermindert, das des anderen Auges amaurotisch war. In dieser Gruppe zeigte sich postoperativ nur bei 3 Patienten eine Besserung der Gesichtsfelddefekte : Alle 3 Patienten konnten auf dem als "amaurotisch" bezeichneten Auge noch Lichteinfall wahrnehmen und hatten zudem erste Augensymptome frühestens ein halbes Jahr vor der Operation bemerkt.

Bei den übrigen Patienten, die schon jahrelang unter Sehbeschwerden litten (4-7 Jahre), besserten sich bestenfalls die Außengrenzen der Gesichtsfelder (3 mal), 3 Patienten behielten den Gesichtsfeldausfall unverändert bei (Nr. 46, 51, 59), bei einer Patientin verschlechterten sich die Gesichtsfelder.

Diese Patientin (Nr. 53) hatte 7 Jahre vor der Operation eine neue Brille verschrieben bekommen, suchte jedoch trotz progressiver Sehkraftminderung erst 1 Jahr präoperativ erneut den Ophthalmologen auf und verweigerte, nach Diagnosestellung, die Einwilligung in eine Operation. Als schließlich 1 Jahr später das linke Auge amaurotisch, bei dem rechten Auge der Visus auf 1/100 vermindert und nur noch ein unterer nasaler Gesichtsfeldrest erhalten war, stimmte die Patientin einer Operation zu. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung - 2 Monate postoperativ - fand sich das linke Auge

unverändert amaurotisch, mit dem rechten Auge konnten nur noch Handbewegungen in 50 cm Entfernung wahrgenommen werden. Eine Besserung im weiteren Verlauf ist nicht ausgeschlossen, da sich in Einzelfällen der Gesichtsfelddefekt erst Monate postoperativ gebessert hatte. So bestand zum Beispiel bei Patient Nr. 54 6 Monate nach der Operation unverändert eine inkomplette bitemporale Hemianopsie - 9 Monate postoperativ hatten sich die Gesichtsfelder völlig normalisiert.

Im allgemeinen besserten sich die Gesichtsfelddefekte jedoch unmittelbar postoperativ : eine Kontrollperimetrie 14 Tage bis 4 Wochen nach der Operation ergab bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten bereits das Maximum der Besserung.

Tabelle 6 : Veränderung präoperativer Gesichtsfelddefekte (n = 49)
nach der Operation.

Es haben sich :

1 GF VERSCHLECHTERT = 2 %	3 GF UNVERÄNDERT GEZEIGT = 6 %	45 GF VERBESSERT = 92 %
		DAVON 11 normalisiert = 22 %

3.7.3.2. Prozentualer Visusverlust prä- und postoperativ

PRÄOPERATIVE Befunde :

Die präoperative Überprüfung der Sehschärfe führte bei 78 % der Patienten (43/55) zu pathologischen Befunden. Bei jedem dritten Patienten waren beide Augen betroffen.

Wie bereits bei den Gesichtsfelddefekten, so läßt sich auch bei den Visusbefunden nicht immer eine Abhängigkeit der Sehkraftminderung von der Tumorgroße feststellen. Zwar führten kleinere Tumoren (Grad 1) maximal nur zu 40 % Visusverlust, jedoch waren im Einzelfall bei großen Adenomen (Grad 2, 3 oder 4) gleichermaßen völlig normale Sehschärfe wie auch komplette Amaurose zu beobachten.

30 Patienten (55 %) hatten eine Optikusatrophie verschiedenen Grades, zu 50 % beidseits. Etwa jeder 5. Patient mit herabgesetztem Visus zeigte einen normalen Papillenbefund. Umgekehrt konnte bei einigen Patienten eine Optikusatrophie trotz normaler Sehschärfe nachgewiesen werden (präop. bei Pat.Nr. 46, postop. Nr. 16, 28, 29, 54).

Ein VERGLEICH prä- und postoperativer Befunde läßt sich bei 38 Patienten anstellen.

Der Anteil der Patienten mit verminderter Sehschärfe reduzierte sich postoperativ von 78 auf 40 Prozent. Der Visus war beidseits nur noch bei jedem 4. bis 5. Patienten vermindert.

Im Gegensatz zur Gesichtsfeldbesserung, die in keiner Beziehung zur Tumorgroße zu stehen scheint (s.o.), läßt sich zwischen der suprasellären Tumorausdehnung und der postoperativen Visuserholung eine Korrelation

aufzeigen (Abb. 14). Die Visusbesserung liegt bei Patienten mit supra-sellärer Tumorausdehnung von

Grad 1 bei durchschnittlich 95 %,

Grad 2 bei durchschnittlich 73 % und von

Grad 3 bei durchschnittlich 64 %.

Die gute Besserungsrate (93 %) des einzigen Patienten mit einer Foramen-Monroi-Blockade weist bereits darauf hin, daß zwar im Mittel die Besserungschance mit zunehmender Tumorgroße abnimmt, für den einzelnen jedoch auch bei sehr großen Adenomen die Möglichkeit einer völligen Wiederherstellung der Sehschärfe besteht.

Wird die Visusbesserung zusätzlich unter dem Gesichtspunkt der Altersverteilung der Patienten betrachtet, so ergibt sich eine deutlich erhöhte Normalisierungschance für jüngere Jahrgänge (< 50 Jahre).

Abbildung 15 zeigt die Korrelation zwischen dem präoperativen Visusverlust und der postoperativen Visusbesserung. Bei ausnahmslos allen Patienten, bei denen der Visusverlust vor der Operation unter 17 % lag, kam es postoperativ zu einer völligen Normalisierung der Sehschärfe. Ab einem Visusverlust von 17 % und darüber verringerte sich die postoperative Besserungsrate mit zunehmendem präoperativen Visusverlust. Hatte der präoperative Wert 30 % überschritten, war, außer bei 3 Patienten mit akuter Blutung in das Adenom, keine vollständige Erholung des Visus mehr möglich.

Bei Patienten mit einer präoperativen Visusminderung über 20 % minderten sich die Besserungsergebnisse, je früher erste ophthalmologische Störungen aufgetreten waren. Bei 2 Patienten erholte sich der Visus postoperativ nicht mehr, (Nr. 53, 55), bei einer Patientin (Nr. 33) verschlechterte er sich. Diese Patientin war 1963 transkranieell operiert worden - nach der Operation hatte sich die Sehschärfe des präoperativ amaurotischen linken Auges wieder gebessert. 1966 wurde die Patientin bestrahlt, da sich erneut Sehstörungen, vermutlich als Zeichen eines Rezidivs, eingestellt hatten.

1 Jahr vor der transssphenoidalen Operation verschlechterte sich der Visus erneut und erreichte unmittelbar präoperativ die Werte 1/35 (links) bzw. 0,5 (rechts). 14 Tage nach der Operation hatte sich die Sehschärfe links weiter auf 1/50, rechts auf 0,25 vermindert. Der zuletzt - 1,5 Jahre postoperativ - erhobene Augenbefund zeigte, daß sich der Visus rechts mit 0,4 dem präoperativen Ausgangswert zwar wieder angenähert hatte, das linke Auge jetzt jedoch vollständig amaurotisch war. Bei allen 3 Patienten hatten die Symptome 4-7 Jahre angedauert. Insgesamt ließ sich zeigen, daß bei einer Symptombdauer bis zu einem Jahr bei Patienten mit einer präoperativen Visusminderung über 17 % eine verhältnismäßig gute Besserungsrate, bei Patienten mit geringerer Visusminderung eine hohe Normalisierungsrate erzielt werden konnte.

Zusammenfassend verringerte sich die Möglichkeit einer völligen Wiederherstellung der Sehschärfe

mit zunehmender Tumorgröße

mit zunehmendem Alter des Patienten

bei einem präoperativen Visusverlust über 17 % und

bei einem Symptombeginn über 1 Jahr präoperativ.

Die Chance einer Besserung verminderte sich

bei einem präoperativen Visusverlust über 17 %, wenn zusätzlich die ophthalmologischen Symptome mehrere Jahre bestanden haben.

Die Tumorgröße scheint dagegen für die Besserung der Sehschärfe von geringerer Bedeutung als für ihre Normalisierung zu sein.

Insgesamt hatte sich der Visus (n = 38)

bei 1 Patienten verschlechtert = 3 %
--

bei 3 Patienten blieb er unverändert = 8 %
--

bei 34 Patienten verbessert = 89 %
--

davon bei 17 Pat. normalisiert = 45 %
--

Die Besserung erfolgte schrittweise : die definitive Besserungsquote war zur Hälfte bereits 14 Tage postoperativ erreicht. Das Maximum der Visuserholung zeigten Verlaufskontrollen meist 1/2 bis 1 Jahr postoperativ.

Visus und Gesichtsfelder verhielten sich postoperativ nicht immer gleichsinnig : Bei 3 Patienten mit unverändert eingeschränkten Gesichtsfeldern und bei 4 Patienten mit nur verbesserten Außengrenzen war eine deutliche Visusbesserung zu beobachten (Nr. 10, 33, 42, 46, 51, 52, 59). Andererseits zeigten Patienten, bei denen sich die Gesichtsfelder um 2-3 Grade verbessert hatten, nur eine geringe Erholung der Sehschärfe (Nr. 35, 43, 50, 56).

3.7.3.3. Ophthalmoplegie

Tabelle 7 gibt einen Überblick über das Auftreten von Augenmuskellähmungen.

15 % der Patienten (9/61) zeigten im präoperativen Verlauf Anzeichen einer Mitbeteiligung der Augenmuskelnerven. Weitere 2 Patienten (Nr. 12, 49) entwickelten die Ophthalmoplegie postoperativ nach einer zweizeitig transsphenoidal-transkraniellen Operation.

Bei den Patienten mit präoperativen Ausfällen traten meist relativ plötzlich - 1/2 bis 1 Jahr vor der Operation - Doppelbilder auf. Im weiteren Verlauf kam es zu rezidivierenden Doppelbildern (6 Patienten), zu Anisokorie (5 Patienten) bzw. zu Ptosis (4 Patienten).

Bei einem Patienten (Nr. 27), bei dem es vermutlich akut in den Tumor geblutet hat, hatten sich die Symptome während einer Behandlung auf "Encephalitis" spontan wieder zurückgebildet. Diese spontane Remission, von der auch andere Autoren berichteten (BOUGHAM et al 1950, ROBINSON 1972), könnte auf resorptiven Vorgängen beruhen.

Bei 2 Patienten mit akuter Blutung in das Adenom konnte eine komplette

Ophthalmoplegie beobachtet werden (Nr. 20, 31). Sie wurden wenige Tage nach Auftreten der Augenmuskellähmungen operiert.

Unmittelbar vor der Operation fand sich demnach nur bei 8 Patienten eine Ophthalmoplegie - bei 7 Patienten erholten sich die Augenmuskelfunktionen innerhalb 6 Monate postoperativ. Ein Patient klagte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch über Doppelbilder beim Blick nach oben (Nr. 14).

Bei den beiden transsphenoidal-transkraniell operierten Patienten kam es nach dem transkraniellen Eingriff zu einer Oculomotoriusparese mit beidseitiger Ptosis (Nr. 49) bzw. zu einer Abducensparese (Nr. 12), die 6 Wochen postoperativ unverändert bestand. Die Oculomotoriusparese hatte sich dagegen 3 Monate postoperativ - bis auf eine einseitige Einschränkung der äußeren Augenmuskeln - wieder zurückgebildet.

3.8. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

Insgesamt traten bei 10 Patienten dieses Kollektivs ($10/61 = 16\%$) postoperativ Komplikationen auf. Die Tumoren dieser 10 Patienten waren überwiegend von derbfaseriger Konsistenz. (Tab. 8)

3.8.1. Letalität

Ein Patient (Nr. 60) verstarb am Tag nach der Operation am Versagen der zentralen Regulationen (s. 3.5.1.). Ein weiterer Patient (Nr. 29) erlag am 35. postoperativen Tag einem Herz- Kreislaufversagen bei septischer Allgemeininfektion (s. 3.8.3.).

Die Letalität lag somit bei 3% ($2/61$).

3.8.2. Liquorfistel

Bei 3 Patienten (5%) kam es 1-2 Wochen nach der Operation zu einer Liquorrhoe (Nr. 8, 23, 30). Bei allen 3 Patientinnen konnte intraoperativ

kurzfristig Liquorfluß beobachtet werden, die Sella war zweimal mit 2 Lagen lyophilisierter Dura bzw. einmal mit einem Muskelstück verschlossen worden.

Bei 3 weiteren Patienten kam es intraoperativ zu Liquorfluß - nach der Operation trat jedoch keine Liquorfistel auf. Bei diesen 3 Patienten war die Sella mit drei Schichten lyophilisierter Dura verschlossen worden (Nr. 26, 27, 31).

Die Fistel stand bei 2 Patientinnen nach mehrfacher Lumbalpunktion 14 Tage bzw. 1 Monat nach Beginn. Bei der Patientin Nr. 23 mußte, nach einem erfolglosen Versuch, die Fistel von transssphenoidal mit Muskel-Fettgewebe zu decken, ein Mitteldruckventil nach Hakim eingesetzt werden. Danach sistierte auch bei ihr die Liquorrhoe.

3.8.3. Meningitis

Bei 2 von 61 Patienten (3 %) trat postoperativ eine Meningitis auf. Bei beiden Patienten war dem meningitischen Krankheitsbild keine Liquorfistel vorangegangen.

Patient Nr. 29 entwickelte am 16. Tag nach der Operation die Symptome eines intrasellären Abszesses und einer Meningitis. Die Bakterienkultur ergab massenhaft E. Coli im Liquor (60.000/3 Zellen). Trotz der testgerechten Behandlung mit 3 x 4 g Cephalotin / Tag und häufiger Lumbalpunktionen mit Ausblasen des Liquorraumes klang das septische Krankheitsbild nicht ab. Der Patient verstarb am 35. Tag nach der Operation. Bei der Sektion im Pathologischen Institut der Universität München wurden folgende Befunde erhoben : eine gallige Peritonitis, frische Lungenembolien sowie ein Pyocephalus mit chronisch-phlegmonöser Entzündung der Neurohypophyse.

Bei Patient Nr. 6 traten erste meningitische Symptome erst 6,5 Wochen nach der Operation auf. Die Höchstzellzahl von 10.200/3 Zellen im Liquor

konnte unter der Therapie mit Cephalotin und Refobacin innerhalb von 3 Wochen auf 280/3 Zellen gesenkt werden. Der mehrmalige Versuch eines Erregernachweises gelang - unter Antibiotica-Behandlung - nicht.

3.8.4. Sonstiges

Bei 2 Patienten bestätigte eine Wundrevision den Verdacht auf einen intrasellären Abszeß (Nr. 12, 29) (= 3 %).

In der Liquorkultur konnte bei Patient Nr. 29 E. Coli, bei Patient Nr. 12 strepto- bzw. staphylococcus pyogenes als Erreger nachgewiesen werden.

Eine Nachblutung in die Tumorhöhle wurde bei 3 Patienten (Nr. 37, 47, 60) gefunden.

Bei allen 3 Patienten waren die Adenome weit nach suprasellär (Grad 3) und extrakraniell (Einbruch in die Keilbeinhöhle) gewachsen.

Ein Patient verstarb am Tag nach der Operation (s. 3.5.1.) und wies bei der Sektion ein größeres Hämatom in der Tumorhöhle auf. (Nr. 60). Bei den anderen beiden Patienten kam es unmittelbar postoperativ zu einer plötzlichen Ausweitung der präoperativ vorgelegenen Skotome. Bei der Revision des Wundgebietes konnten eine Sickerblutung in die Tumorhöhle bzw. kleine Blutkoagel beobachtet werden. Nach Entfernung der Hämatome normalisierte sich die Sehfähigkeit bei beiden Patienten.

3.8.5. Komplikationen nach Mehrfachoperationen

Bei jedem zweiten der 10 Patienten, bei denen postoperativ Komplikationen aufgetreten waren, waren bereits mehrfach Operationen wegen eines Hypophysenadenoms vorausgegangen.

Bei 3 Patienten war die erste Operation wegen starker Blutungen abgebrochen worden (Nr. 5, 8, 29), bei 2 Patienten handelte es sich um Operationen von Rezidivtumoren (Nr. 12, 37) und bei einer Patientin (Nr. 59)

um eine zweizeitig transsphenoidal-transkranielle Operation. Bei dieser Patientin kam es nach der transkraniellen Operation zu einer Blutung in das Tumorbett und zu einem ausgeprägten Hirnödem. Die Patientin verstarb am 7. Tag nach der transkraniellen Operation am Versagen der zentralen Regulationen. Der Sektionsbefund ergab eine hämorrhagische Erweichung des Hypothalamus.

Somit traten insgesamt

bei 13 % (8/61) aller Patienten mit Primärtumoren und

bei 22 % (2/ 9) aller Patienten mit Tumorrezidiv

postoperativ Komplikationen auf.

3.9. RHINOLOGISCHE ERGEBNISSE

Alle 47 zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten wurden auf den Zustand der Nasenschleimhaut, des Nasenseptums und der Narbe im Vestibulum oris hin untersucht und nach Beschwerden im Nasen- Rachenraum befragt.

3.9.1. Untersuchungsergebnisse

Bis Mitte 1972 wurden die Patienten transseptal (15 Pat.), danach fast nur noch paraseptal-submukös (46 Pat.) operiert.

7 von 12 t r a n s septal operierten Patienten (58 %) hatten bei der Nachuntersuchung eine Septumperforation, 5 von ihnen von verhältnismäßig großem Durchmesser (> 3 cm).

Bei 5 von 35 p a r a septal operierten Patienten (14 %) fand sich eine Perforation, die sich, von einer Ausnahme abgesehen (Nr. 50), jedoch als sehr klein erwies (< 1 cm).

Bei der Patientin Nr. 50 war präoperativ eine Rhinitis mit gelblich-zähem Nasensekret aufgetreten.

3.9.2. Vorübergehende Beschwerden (n=22)

Die postoperativ gelegte Nasentamponade wurde nach 24 bis 36 Stunden wieder entfernt. Nasenschwellung und behinderte Atmung wurden mit einer Nasenemulsion therapiert. Die Schwellung klang nach 3-5 Tagen ab.

Von dieser unmittelbar postoperativen Phase abgesehen, waren bei acht Patienten ($8/47 = 17\%$) nie weitere Beschwerden aufgetreten.

22 Patienten gaben Beschwerden an, die sich 14 Tage bis 6 Monate nach der Operation wieder vollständig zurückbildeten. In Einzelfällen erwies sich ein Symptom noch nach 3 Jahren als rückbildungsfähig.

Im Vordergrund standen folgende Symptome :

Bei 18 Patienten Abgang von Borken, meist 2 mal/Woche

bei 12 Patienten Sekretabfluß

bei 3 Patienten eine leichte Beeinträchtigung des Geruchsempfindens

(Nr. 7, 9, 24) und

bei 3 Patienten eine Entzündung im Nasen-Pharynxbereich.

Bei den 3 Patienten mit Entzündung im Nasen-Pharynxbereich führte eine HNO-ärztliche Konsultation 2 mal zur Diagnose einer Rhinopharyngitis acuta (Nr. 57, 61) bzw. 1 mal zur Diagnose einer Rhinoepipharyngitis sicca, die auf einem Operationsdefekt am Epipharynxdach beruhte. Bei einem Patienten mußten - ein halbes Jahr postoperativ - in der Hals-Nasen- Ohren-Klinik 2 Knochensequester entfernt werden (Nr. 57).

3.9.3. Bleibende Beschwerden (n=15)

15 von 47 Patienten gaben zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch leichtere Beschwerden an (32 %). Eine definitive Aussage über den Anteil dauerhafter Symptome läßt sich damit noch nicht treffen, da sich die Beschwerden zum Teil noch zurückbilden können.

8 Patienten gaben Trockenheitsgefühle in der Nase an. Bei allen, von einer Ausnahme abgesehen, war eine Septumperforation diagnostiziert worden.

3 Patienten beobachteten immer noch Borken bzw. Krustenbildung, weitere

3 Patienten ein geringfügig gestörtes Geruchsempfinden (Nr. 38, 45, 54) und

1 Patientin Stoß- und Druckempfindlichkeit der Nase (Nr. 8).

13 Patienten berichteten nur auf ausdrückliches Befragen von den Symptomen und nur 2 Patienten ($2/61 = 4\%$) klagten spontan über die subjektiven Beschwerden (Nr. 42, 46):

Ein Patient (Nr. 46) litt unter Trockenheitsgefühl und gelegentlichem Nasenbluten, eine Patientin (Nr. 42) unter Sekretabfluß in den Rachen und Trockenheitsgefühlen bei einer Septumperforation.

Zudem minderten sich die subjektiven Beschwerden nach einem - heute ausschließlich angewandten - paraseptalen Vorgehen. Während Geruchsbeeinträchtigung und Borkenbildung gleichermaßen bei trans- wie auch bei paraseptal operierten Patienten vorkamen, konnten Trockenheitsgefühle und Rhinopharyngitiden nur bei transseptal operierten Patienten beobachtet werden.

Zusammenfassend zeigten

8 der 15 transseptal operierten Patienten (= 53 %) und nur

7 der 46 paraseptal operierten Patienten (= 15 %) noch

leichtere Nasenbeschwerden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

3.10. HYPERPROLAKTINÄMIE (s.Tab. 9)

Die Prolaktinspiegel wurden bei 24 Patienten mit klinisch inaktiv wirkenden Adenomen bestimmt:

bei 7 Patienten dieses Kollektivs ($7/61=11\%$) prä- und postoperativ (Nr. 6, 18, 21, 34, 44, 55, 61)

bei weiteren 17 Patienten ausschließlich postoperativ bestimmt (Abb. 16).

PROLAKTINMESSUNGEN VOR DER OPERATION :

Bei 3 der 7 Patienten, deren Prolaktinspiegel vor der Operation ermittelt worden war, fanden sich exzessiv hohe Basalwerte (Nr. 6, 18, 21).

Durch die Operation konnte die Prolaktinämie bei

Patient Nr. 6 (s.s. Grad 0) um 91 %, bei

Patient Nr. 18 (s.s. Grad 1) um 65 %, und bei

Patient Nr. 21 (s.s. Grad 2) um 64 %

des präoperativen Wertes gesenkt werden. Eine völlige Normalisierung der Basalspiegel gelang jedoch nicht. Den besten Operationserfolg zeigte der Patient mit der geringsten Tumorausdehnung (Nr. 6).

Die Prolaktinspiegel der 4 Patienten (Nr. 34, 44, 55, 61) mit präoperativ normalen Basalwerten lagen auch nach der Operation im Normbereich.

POSTOPERATIVE PROLAKTINBESTIMMUNGEN :

Bei 11 der 17 Patienten (65 %), die postoperativ auf ihre Prolaktinspiegel überprüft worden waren, konnte eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert werden :

8 Patienten zeigten exzessiv hohe Basalwerte ($> 10.000 \mu\text{E/ml}$),
3 Patienten nur leicht erhöhte HPrl-Spiegel.

PATIENTEN MIT EXZESSIVER PROLAKTINÄMIE

PRÄ- UND / ODER POSTOPERATIV (n = 11) :

Bei jedem zweiten Patienten mit exzessiver Prolaktinämie war der Tumor nach suprasellär gewachsen. Umgekehrt erwiesen sich mindestens 5 der 7 intrasellären Adenome dieses Gesamtkollektivs (n = 61) als Prolaktin - aktiv, bei den fehlenden 2 Patienten liegen keine Prolaktinwerte vor.

Die lichtmikroskopische Untersuchung der Adenome führte dreimal so häufig zur Diagnose "chromophob" wie zur Diagnose "eosinophil bzw. Mischtyp".

Auffallend häufig, bei 9 der 11 Patienten, konnten regressive Veränderungen beobachtet werden.

In der Symptomatik standen, als Erstsymptom wie auch im weiteren Verlauf, Amenorrhoe und Impotenz ganz im Vordergrund. Alle Patienten, Nr. 47 und 51 ausgenommen, klagten über Kopfschmerzen. Die Gonadeninsuffizienzen entwickelten sich verhältnismäßig früh, durchschnittlich im Alter von 28 Jahren. Trotz des Hypogonadismus konnte jedoch nur bei 2 von 10 Patienten kein LH-Anstieg auf exogen zugeführten LRF beobachtet werden.

Postoperativ blieb die Gonadeninsuffizienz bei 9 der 11 Patienten weiter bestehen. Auch hier fiel der LRH-Test trotz der HVL-Insuffizienz nur bei 2 von 7 Patienten erwartungsgemäß pathologisch aus. Im allgemeinen blieben die männlichen Patienten trotz ausreichender Substitution mit Testosteron weiterhin impotent.

5 von 10 Patienten klagten noch über Kopfschmerzen (s. 3.7.2.).

Unter einer Dauertherapie mit CB-154 (zuletzt $3 \times 2,5$ mg/Tag) wurden die Prolaktinspiegel von 2 Patienten normalisiert (Nr. 4, 18):

Bei einer Patientin (Nr. 18), bei der der Prolaktinspiegel um 65 % des präoperativen Wertes, auf $4480 \mu\text{E/ml}$, gesenkt werden konnte, kam es unter dieser Therapie nach der Operation einmal zu einer Menstruation und nachfolgend zur erwünschten Schwangerschaft.

Bei Patient Nr. 4 sank der HPrl-Spiegel unter CB-154 erst mehrere Monate postoperativ von $13641 \mu\text{E/ml}$ auf normale Werte ab. Es kam zu einer völligen Normalisierung von Libido und Potenz.

Bei einer dritten Patientin (Nr. 5) sank der Prolaktinspiegel unter der Therapie mit CB-154 von 41110 μ E/ml auf zuletzt 3385 μ E/ml. Die Amenorrhoe bestand weiterhin. Retrospektiv haben die Patienten dieser Gruppe prolaktinproduzierende Adenome (s. 4.4.)

4. DISKUSSION

Diese Arbeit soll über die Erfahrungen mit der transssphenoidalen Operationsmethode bei Behandlung sog. hormoninaktiver Hypophysenadenome berichten, Erfolge und Grenzen dieser Methode - im Vergleich mit anderen Behandlungsverfahren - aufzeigen. Da sich herausstellte, daß in der Gruppe der sog. hormoninaktiven Hypophysentumoren mehrere Adenome Prolaktin sezernierten, d.h. eigentlich hormonaktiv waren, soll geprüft werden, inwieweit diese Adenome eine Sonderstellung einnehmen.

Im Einzelnen wird zu folgenden Fragen Stellung genommen :

- 4.1. Ist die transssphenoidale Operation zur Behandlung sog. hormoninaktiver Adenome geeignet ?
- 4.1.1. Therapiearten
- 4.1.2. Erfolge und
- 4.1.3. Nachteile des transssphenoidalen Eingriffs.
- 4.2. Inwieweit ist der operative Erfolg abhängig von :
- 4.2.1. der Tumorausdehnung
- 4.2.2. der ophthalmologischen bzw.
- 4.2.3. der endokrinen Ausgangslage vor Behandlung ?
- 4.3. Ausbildung endokriner und ophthalmologischer Symptome im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum
- 4.4. Problematik der prä- und / oder postoperativen Hyperprolaktinämie.

- 4.1. Ist die transssphenoidale Operation zur Behandlung
sog. hormoninaktiver Hypophysenadenome geeignet ?

4.1.1. Therapiearten

Als Behandlungsarten stehen zur Zeit zwei stereotaktische, drei strahlentherapeutische und zwei offen chirurgische Verfahren zur Verfügung. Die verschiedenen Methoden können einzeln oder in Kombination angewandt werden.

Die beiden stereotaktischen Verfahren, der stereotaktische Protonenbeschuß (KJELLBERG et al 1973, MUNDINGER et al 1973, LAWRENCE et al 1973) und die stereotaktische ^{198}Au , ^{90}Y oder ^{192}Ir - Implantation (WILCKE 1967, PIOTROWSKI et al 1973, FRASER et al 1973) sind bei extrasellärer Tumorausdehnung kontraindiziert.

Da die sogenannten hormoninaktiven Adenome erst spät erkannt werden und sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits überwiegend nach extrasellär ausgedehnt haben (bei diesem Patientengut zu 95 %), kommen stereotaktische Verfahren bei diesem Krankengut in der Regel nicht mehr in Betracht.

Dasselbe gilt für Bestrahlungsverfahren. Darüber hinaus zeigt sich die Hochvoltbestrahlung (HAYES et al 1971, KRAMER 1973, SHELINE 1974) bei der Behandlung sogenannter hormoninaktiver Tumoren dem operativen Verfahren unterlegen, da sich diese Adenome generell als nur mäßig strahlenempfindlich (LABHART 1975) und - im Falle der häufig auftretenden zystischen Veränderungen (nach OBERDISSE et al 1953, SHELINE 1964, KRAMER 1973 und nach eigenen Beobachtungen bei über 30 % aller Patienten) - sogar als absolut strahlenresistent erweisen.

Für weit aus der Sella herausgewachsene Tumoren ergibt sich daher letztlich nur die Möglichkeit des operativen Vorgehens. Alternativ stehen der Zugang von subfrontal-transkraniell (FÜRST 1966, MARGUTH,

FAHLBUSCH 1969, RAY et al 1971, RUF et al 1973, SCHARPIUS et al 1973) bzw. von transsphenoidal (HARDY 1971, GUIOT et al 1972, KAUTZKY et al 1973, KOOS et al 1973, FAHLBUSCH, MARGUTH 1973, RIECHERT et al 1973) zur Verfügung.

Während vor mehreren Jahrzehnten der Versuch, HVL-Adenome auf transsphenoidalem Weg zu operieren, wegen der hohen Rezidivrate zugunsten des transfrontalen Operationsweges wieder verlassen wurde, ergaben sich mit Einführung des Operationsmikroskops neue Möglichkeiten für eine transsphenoidale Operation. Zunächst wurde bei den sogenannten hormoninaktiven Adenomen - ihrer so häufigen extrasellären Ausdehnung wegen - der transkranielle Weg bevorzugt (MARGUTH, FAHLBUSCH 1969).

Der transsphenoidale Zugang blieb den kleineren hormonaktiven und den wenigen auf die Sella beschränkten hormoninaktiven Tumoren vorbehalten. Die erweiterte Indikation zur transsphenoidalen Operation auch von supra-sellär gewachsene Adenomen, erfolgte schrittweise im Laufe der letzten Jahre.

So wurden an der Neurochirurgischen Klinik München 1970 alle größeren Adenome, unabhängig vom Grad der extrasellären Ausdehnung von transkraniell operiert, 1971 nur noch Adenome mit ophthalmologischen Symptomen (supra Grad 2), 1972 nur noch an den Boden des III. Ventrikels reichende Tumoren und 1973/74 schließlich blieb der transkranielle Zugang fast nur noch den außergewöhnlich großen, stark nach para- oder retrosellär bzw. subfrontal reichenden Adenomen vorbehalten.

Diese Entwicklung zeigt Abb. 17. Bei den 1973/74 durchgeführten transkraniellen Operationen (n = 8) handelte es sich um invasiv nach subfrontal und retrosellär gewachsene HVL-Adenome bzw. um Tumorrezidive.

Die Entscheidung, ob dem transsphenoidalen oder transkraniellen Zugang der Vorzug zu geben ist, richtet sich bei einigen Autoren nur nach der

Tumorgröße (KJELLBERG et al 1973). Andere Autoren (GUIOT et al 1972) halten nicht das Volumen des Tumors sondern dessen Umriß für ausschlaggebend - da bei weicher Konsistenz des Adenoms (in diesem Patientengut bei 87 %) und zusammenhängenden intra- und extrasellären Tumorpartien die extrasellären Anteile nach Ausräumen der intrasellären in die Sella heruntersinken und so ebenfalls auf transssphenoidalem Weg zu entfernen sind (GUIOT 1973).

4.1.2. ERFOLGE DER TRANSSPHENOIDALEN OPERATION

Im Gegensatz zu den hormonaktiven Adenomen, bei denen sich der Operationserfolg an der Normalisierung der präoperativ erhöhten Hormonspiegel ablesen läßt, können bei den inaktiven Tumoren als Parameter für eine Erfolgsbeurteilung nur ophthalmologische Veränderungen, die postoperative Arbeitsfähigkeit und die verbliebene HVL-Funktion herangezogen werden. Seit Ende 74, d.h. mit Abschluß der Nachuntersuchungen des vorliegenden Patientengutes, steht uns die halbaxiale Computertomographie des Schädels zur Verfügung, die für die Operationsindikation und die postoperative Verlaufskontrolle eine wesentliche Bereicherung darstellt (AMBROSE 73, FAHLBUSCH 76).

4.1.2.1. Ophthalmologische Erfolge :

Einen Hinweis auf die Ausräumung suprasellärer Tumorpartien bieten die ophthalmologischen Befunde, die der Patient als ersten Therapieerfolg meist unmittelbar postoperativ wahrnimmt. 87 % aller Patienten (53/61) zeigten präoperativ pathologische Gesichtsfelder. Bei 92 % (44/48) dieser Patienten war zusätzlich die Sehschärfe vermindert, bei 17 % (9/53) die Augenmuskelfunktionen beeinträchtigt.

Die Besserungsquote der Gesichtsfelddefekte liegt mit 92 % (45/49) außergewöhnlich hoch, die Normalisierungsrate mit 22 % (11/49) dagegen im

Vergleich dazu niedrig. Meist ist das über einen längeren Zeitraum beeinträchtigte und stärker betroffene Auge nicht mehr voll erholungsfähig. Diese Situation spiegelt auch ein Vergleich prä- und postoperativer Befunde wieder, der nach ein- und doppelseitigen Defekten aufgliedert : postoperativ fanden sich um 50 % mehr einseitige Gesichtsfeldausfälle als vor der Operation. Ein ähnliches Ergebnis - zugunsten einseitiger Gesichtsfelddefekte nach der Operation - läßt sich ermitteln, wenn man die Restgesichtsfelder sowohl bei den prä- als auch bei den postoperativen Befunden zueinander in Beziehung setzt (BYNKE und CRONQVIST 1964). Eine weitgehende Symmetrie (Quotient < 2) fand sich bei diesem Patientenkollektiv vor der Operation bei 66 % der Patienten, postoperativ dagegen nur bei 45 %.

Ein Vergleich mit anderen Behandlungsserien wird durch Selektion der Fälle, die bei operativen Verfahren immer in Richtung größerer Adenome geht, und durch uneinheitliche Kriterien für die Annahme einer Gesichtsfeldbesserung erschwert. Legt man unserer Statistik nur Gesichtsfeldbesserungen von mindestens einem Grad nach der Einteilung von FÜRST (1966) zugrunde, so ergibt sich immer noch eine Besserungsrate von 67 % (33/49). Diese Rate beinhaltet allerdings bereits eine erhebliche Erholung der Gesichtsfelder.

Die durchschnittliche Besserung der Gesichtsfelddefekte wird in der Weltliteratur allgemein mit 63 ± 9 % angegeben (nach MUNDINGER, RIECHERT 1967).

Im einzelnen liegen die Besserungsraten nach transfrontaler Operation bei 30 % (BAKAY 1950, LOEW et al 1973), 40 % (NOVER 1962, FÜRST 1966) bzw. 60 % (FAGER et al 1973, HOLLENHORST et al 1973, SHELINE 1974). Die Normalisierungsrate wird wesentlich niedriger mit 15-20 % (BAKAY 1950, FÜRST 1966, FAHLBUSCH, MARGUTH 1973) beziffert.

Da auch KAUTZKY et al (1973) nach transssphenoidalem Eingriff eine Besserungsrate von 80 % erzielen konnte, scheint diese Methode der transkraniellen, was die Rückbildung ophthalmologischer Symptome angeht, überlegen zu sein ; möglicherweise bietet das Diaphragma sellae beim Zugang von transssphenoidal einen guten Schutz gegen eine direkte Schädigung der Nn. optici und ihrer vaskulären Versorgung (LAWS et al 1977).

Dies könnte auch die günstigeren Bedingungen für eine Erholung des Visus nach transssphenoidaler Operation erklären.

Der Visus besserte sich nach transkranieller Operation etwa nur in der Hälfte aller Fälle (BAKAY 1950, FÜRST 1966, MARGUTH, FAHLBUSCH 1969, FAGER 1973), nach NOVER (1962) und MUNDINGER et al (1973) sogar nur bei jedem Dritten. Bei denselben Autoren liegen die Normalisierungsraten unter 20 %.

Nur RAY et al (1971) und RUF et al (1973) erzielten mit der frontalen Operation mit einer Besserungsquote von jeweils 80 % bei einer Normalisierungsrate von 50 bzw. 13,4 % der transssphenoidalen Methode annähernd vergleichbare Ergebnisse.

Bei unserem Patientenkollektiv konnte bei 89 % (34/38) der Patienten die Sehschärfe verbessert, und bei 45 % (17/38) normalisiert werden. Im Gegensatz zur Statistik von RAY sind hier Rezidivtumoren mit berücksichtigt.

Auch eine Ophthalmoplegie läßt sich mit einem transssphenoidalen Eingriff günstig beeinflussen. Nur noch einer der 8 Patienten mit einer - meist inkompletten - Augenmuskelparese klagte postoperativ noch über Doppelbilder. HOLLENHORST (1973) berichtet dagegen von häufig auftretenden Verschlechterungen der Ophthalmoplegien (14/18) nach transfrontaler Operation.

4.1.2.2. Arbeitsfähigkeit

Da für postoperative Invalidität eines Patienten meist ophthalmologische Störungen verantwortlich zu machen sind, korrelieren die Besserungsraten ophthalmologischer Symptome und die postoperative Arbeitsfähigkeit gut miteinander :

Während nach transfrontaler Operation sogenannter hormoninaktiver Adenome etwa jeder zweite Patient nicht mehr voll arbeitsfähig und mindestens jeder fünfte arbeitsinvalide ist (FÜRST 1966, OLIVECRONA 1967, MUNDINGER, RIECHERT 1967, RUF et al 1973) , konnten nach transsphenoidaler Operation alle zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten (n = 47) - bis auf eine Patientin mit kompletter Amaurose (Nr. 33) - ihre Arbeit nach der Operation wieder voll aufnehmen. Selbst unter der - hypothetischen - Annahme einer eingeschränkten Erwerbsfähigkeit der 9 auf ihre Leistungsfähigkeit nicht befragten Patienten würde die Rate verminderter Arbeitsfähigkeit (10/56) noch weit unter der nach transfrontaler Operation beschriebenen liegen. Auch bei der - als sehr schonend geltenden - stereotaktischen Radioimplantationstherapie wird eine Invaliditätsrate von über 8 % angegeben (MUNDINGER 1973).

4.1.2.3. Endokrine Erfolge

Ein weiterer therapeutischer Erfolg der transsphenoidalen Operation liegt in der Erhaltung oder sogar Erholung endokriner Funktionen.

Während auf transkraniellern Weg eine selektive Adenomexstirpation in der **Regel** nicht durchführbar ist (KOOS et al 1973, KAUTZKY et al 1973) , scheint die transsphenoidale Methode eine selektive Operation - auch bei "hormoninaktiven" Adenomen - zu ermöglichen : 72,5 % aller Patienten (29/40) zeigten nach der Operation einen - gegenüber präoperativ - unveränderten (40 %) bzw. sogar verbesserten (32,5 %) endokrinen Status.

Unter Ausschluß der Operationen von Rezidiven bzw. der Operationen nach vorangegangener Bestrahlungstherapie (Nr. 33, 48, 56), die meist wegen fibrotischer Veränderungen radikal durchgeführt werden müssen (OBERDISSE, TÖNNIS 1953, FAGER et al 1973), steigt die Rate selektiver Operationen sogar auf 81 % (26/32) an.

Das Hormondefizit war daher nicht - wie häufig angenommen (u.a. ZIMMERMANN et al 1973) - postoperativ stärker ausgeprägt als vor der Behandlung. Vielmehr brauchte jeder vierte Patient nach der trans-sphenoidalen Operation nicht substituiert werden. Unabhängig davon erscheint jedoch der Wert einer selektiven Operation bei prä- und postoperativ gleichbleibender partieller HVL-Insuffizienz zweifelhaft, da die Einnahme mehrerer Medikamente, statt nur eines Präparates, kaum eine Mehrbelastung für den Patienten darstellt.

Eine größere Bedeutung für den Einzelnen gewinnt dagegen, die - von einigen Autoren bestrittene (KJELLBERG et al 1973) - Restoration endokriner Funktionen, da die postoperativ wiedergewonnene Pigmentierfähigkeit der Haut (in diesem Kollektiv bei 41 % (15/37) der präoperativ fahlgelben Patienten) von der Erholung einzelner Hypophysenfunktionen abzuhängen scheint (s. 3.7.2.1.).

Die charakteristische fahlgelbe Hautfarbe der Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen - in der Literatur mit einer Häufigkeit von 45-75 % angegeben (DIRR 1970 : 47 %, v. WILD 1972 : 74 %, eigene Befunde : 66 %) kann auf einem MSH-Mangel mit nachfolgend verminderter Melaninbildung, einer aregenerativen Anämie aufgrund des Testosterondefizits oder auf einer Scheinanämie infolge Hypothyreose beruhen.

Eine Besserung der Pigmentierfähigkeit erfolgt jedoch unabhängig von einer Hormonsubstitution mit Thyroxin bzw. Testosteron, da die nach Behandlung unverändert hypogonaden bzw. hypothyreoten, jedoch aus-

reichend substituierten Patienten weiterhin ein fahl-gelbes Hautcolorit zeigten. Für eine normale Pigmentbildung scheint es daher entscheidend zu sein, daß präoperativ insuffiziente hypophysäre Funktionen ihre Tätigkeit wieder aufnehmen. Inwieweit dafür allein die MSH-Funktion oder eine MSH-Wirkung der ACTH-Funktion in Frage kommt, bleibt noch offen.

Eine Funktionserholung ist auf mindestens zwei Arten denkbar :

1. Suprasellär gewachsene Adenome können - durch Portalokklusion - zu einer Störung der Releasing-factor-Synthese bzw. ihres Transports und damit zu einer hypothalamisch bedingten HVL-Insuffizienz führen (PICKARDT 1972, FAHLBUSCH, PICKARDT 1975). Nach Entlastung der hypothalamo-hypophysären Achse durch die Operation könnten die primär nicht geschädigten Hypophysenzellen ihre Funktion wieder aufnehmen.
2. Eine postoperative Funktionsverbesserung kann weiterhin auf einer Regeneration hypophysärer Zellen nach Druckentlastung des komprimierten HVL's oder auf einer echten Zellneubildung (LANDOLT 1973) beruhen.

Bei allen Hypophysenfunktionen lassen sich spontane Erholungen durch den Vergleich prä- und postoperativer Hormonbasalspiegel nachweisen. Von Bedeutung ist hier vor allem, besonders bei Kinderwunsch, die spontane Erholung der Gonadenfunktion. Bei 4 von 41 Patienten mit

präoperativem Hypogonadismus (10 %) (Nr. 1, 18, 45, 50) normalisierte sich diese Funktion nach dem transssphenoidalen Eingriff. Bei einer Patientin (18) kam es ein viertel Jahr nach der Operation zur Schwangerschaft, ein Patient zeugte ein gesundes Kind (Nr. 45), d.h. mindestens 2 der 4 Patienten waren fertil.

Auch andere Autoren (BAKAY 1950, FÜRST 1966, RAY et al 1971, FAHLBUSCH, MARGUTH 1973) berichten über spontane postoperative Erholungen der Gonadenfunktion, unabhängig vom Operationsverfahren.

Welcher Mechanismus für die Erholung einzelner Funktionen verantwortlich ist, läßt sich nicht sicher entscheiden. Vermutlich lag jedoch dann bereits präoperativ keine echte Insuffizienz der HVL-Zellen vor, wenn ein normaler Anstieg peripherer Hormone auf exogen zugeführte Releasing-Faktoren zu beobachten war. So ließ sich bei 3 Patienten (Nr. 26, 40, 41) vor der Operation ein positives TRH- und zum Teil auch LRH - Testergebnis trotz entsprechender Zieldrüsenunterfunktion bei gleichzeitiger Stressinsuffizienz der NNR ermitteln.

Nach der Behandlung normalisierte sich bei diesen Patienten nur die Schilddrüsenfunktion. Die Gonadenfunktion wie auch die GH-Sekretionsreserve blieben weiterhin insuffizient. Dies steht in Einklang mit Beobachtungen von MASON (1974), nach denen bei hypothalamischer Ursache der HVL-Insuffizienz die einzelnen Funktionen in verschiedener Reihenfolge - die TSH-Sekretion zuletzt - ausfallen - nach Dekompression der Portalgefäße könnte die am wenigsten stör anfällige thyreotrope Funktion - als erste bzw. einzige - ihre Tätigkeit wieder aufnehmen.

Bei vier weiteren Patienten (Nr. 1, 18, 44, 47) ließen sich die HVL-Zellen durch Releasing-Faktoren nicht stimulieren, so daß es sich bei der Insuffizienz wahrscheinlich um eine direkte Schädigung hypophysärer Zellen durch den Tumor handelte. Nach der Operation normalisierten sich immer mehrere Funktionen - möglicherweise Ausdruck einer Hypophysen-

zellregeneration.

Abgesehen von bestehendem Kinderwunsch, der für eine weitgehende Erhaltung funktionstüchtigen Drüsengewebes während der Operation sprechen kann, stellt sich die Frage, wie weit schonendes Vorgehen zu Lasten einer radikalen Tumorexstirpation mit dann möglicherweise erhöhtem Rezidivrisiko geht. Grundsätzlich erlauben die schlechten Erfahrungen hinsichtlich einer endokrinen Normalisierung bei großen endokrin aktiven Adenomen Rückschlüsse auf die bei "inaktiven" Tumoren erreichbare Radikalität (KATZKY, LÜDECKE 73). Die einzelnen Statistiken lassen sich aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiträume und nicht identischer Parameter zur Beurteilung eines Rezidivs nur schwer vergleichen. Unter diesen Gesichtspunkten liegt die Rezidivrate beim subfrontalen Eingriff bei 21 % (RAY et al 1971) , 45 % (BURIAN et al 1970, ROOS 1972) bzw. 68 % (SHELINE 1974). Nach BURIAN et al dürften Rezidive vom endosellären Tumorsprung ihren Ausgang nehmen, der von subfrontal nur unvollständig ausgeräumt werden kann. So fand sich auch bei einer Patientin, die 1972 an der Neurochirurgischen Klinik München auf transkraniellern Weg operiert worden war, bei der Sektion ein Resttumor von 2 cm hinter dem Infundibulum.

In dem hier besprochenen Patientenkollektiv (n = 61) sind 8 Patienten mit 9 Rezidivtumoren mit einbezogen, die durchschnittlich 5 Jahre (1,5 bis 10 Jahre) vor dem transsphenoidalen Eingriff bereits primär von transkraniell operiert worden waren. Innerhalb dieser Serie von 53 transsphenoidalen Primäroperationen rezidierte bis jetzt nur ein Tumor (Pat.Nr. 11), allerdings ist der Beobachtungszeitraum von maximal 4 Jahren noch zu gering, um eine Aussage über die Rezidivhäufigkeit treffen zu können. Heute lassen sich verbliebene Tumorreste in Höhe des Sellaeingangs und im para- supra- und retrosellären Bereich mit Hilfe der Computertomographie

Monate nach der Operation eindeutig identifizieren und im weiteren Verlauf in ihrer Größe beobachten. In bestimmten Fällen ist eine zweite Operation zur radikalen Tumorentfernung angezeigt. Etwa 1/5 der Patienten mit suprasellär reichenden Adenomen weist nach transsphenoidaler Operation extraselläre Tumorreste im Computertomogramm auf (FAHLBUSCH 1976)

4.1.3. NACHTEILE DES TRANSSPHENOIDALEN EINGRIFFS

Nach 7 der 9 transkraniellen Operationen entwickelte sich postoperativ ein Diabetes insipidus (78 %), 2 mal kam es zu Anosmien (Nr. 16, 50) bzw. zu Hirndruckzeichen durch ein iatrogenes subdurales Hämatom (Nr. 58, 50), jeweils 1 mal zur Störung der optisch-vestibulären Integration (Nr. 56) und zu einer Oculomotoriusparese (Nr. 50). Die Komplikationsrate liegt bei denselben Patienten nach transsphenoidalem Eingriff, trotz des erschwerenden Faktors einer Rezidivoperation, bedeutend niedriger : ein Diabetes insipidus trat bei 5 der 8 Patienten auf, allerdings meist in leichter Form. Sonst kam es lediglich bei einer Patienten (Nr. 37) zu einer vorübergehenden Visusminderung, vermutlich aufgrund einer Blutung in die Tumorkhöhle. Komplikationen wie Anosmien, subdurale Hämatome, Visusverschlechterungen, Hirnödeme, Epilepsien, psychische Alterationen, wie sie nach transkraniellen Operationen beschrieben werden, waren nach der transsphenoidalen Operation nicht zu beobachten.

Dagegen traten - wie auch nach frontalen Eingriffen zu erwarten - Meningitiden (2/61 = 3 %), Liquorrhoeen (3/61 = 5 %), Blutungen in die Tumorkhöhle (4/61 = 6,5 %), intraselläre Abszesse (2/61 = 3 %) und ein transit orischer Diabetes insipidus (25/61 = 40 %) auf.

4.1.3.1. Letalität

Die Letalität nach dem transsphenoidalen Eingriff lag mit 3 % (2/61) an der unteren Grenze der Statistiken transsphenoidaler (BURIAN et al 1970,

KAUTZKY et al 1973 : 6 %) und der besten Statistiken transfrontaler Operationsserien (Mac CARTY et al 1973, RUF et al 1970 : 5 % ; MARGUTH, FAHLBUSCH 1969 : 5,5 % ; SHELIN 1964, SVIEN et al 1967 : 7 % bzw. FÜRST 1966, RUF et al 1973, RIECHERT et al 1973 : 10 %). Diese Serien sind meist nicht nach Tumorgroße aufgeschlüsselt - vielfach wurden auch besonders große Adenome ausgesondert, sodaß sich hier sehr schwer ein Vergleich anstellen läßt. Allgemein wird die Letalität von denselben Autoren bei großer suprasellärer Tumorausdehnung mit 25 - 35 % beziffert. GUIOT (1973) gibt nach transsphenoidaler Operation eine Letalität von 1,7 % (8/475) an ; da er jedoch nur Todesfälle bis zu 4 Wochen postoperativ berücksichtigt, würde sich auch bei unserem Patientenkollektiv unter gleichen Bedingungen dieselbe Letalität von 1,6 % ergeben.

Selbst stereotaktische Eingriffe, die in der Regel nur bei kleineren, bevorzugt intrasellären Adenomen angewandt werden, sind mit einer Letalitätsrate von 1,5 - 5 % belastet (MUNDINGER, RIECHERT 1967).

4.1.3.2. Meningitiden und Liquorfisteln

Meningitiden und Liquorfisteln traten mit 3-5 % - ähnlich häufig auf wie auch in anderen Serien transsphenoidaler Operationen ; lediglich die Meningitisrate von 1-2 % wird etwas niedriger angegeben (KAUTZKY et al 1973).

Eine Meningitis bei einer Liquorfistel - bei einer Serie akromegaler Patienten in 18, 5 % der Fälle nach der radikalen Cryohypophysektomie beobachtet (KLEBER 1976) - konnte in diesem Patientengut nicht festgestellt werden. Bei einem Patienten (Nr. 6) handelte es sich vermutlich um eine Durchwanderungsmeningitis, die z.B. vom Sinus ethmoidalis ausgegangen sein könnte. Ein prinzipieller Nachteil des transsphenoidalen Operationsweges (KOOS et al 1973, FAHLBUSCH 1975, mündliche Mittlg.) liegt in den ungünstigen Asepsisbedingungen.

Bei dem zweiten Patienten mit Meningitis (Nr. 29) muß, aufgrund des Sektionsbefundes (gallige Peritonitis, Pyocephalus), eine metastatische Genese der Hirnhautentzündung und des intrasellären Abszesses diskutiert werden.

4.1.3.3. Diabetes insipidus

Auch ein Diabetes insipidus trat mit 41 % in etwa gleicher Häufigkeit wie auch in anderen Serien transssphenoidaler Operationen auf (LÜDECKE et al 1973 : 62 %). Die Rate liegt damit signifikant niedriger als nach transskraniellern Eingriff (LÜDECKE et al 1973 : 80 % ; bei den in unserer Operationsserie transfrontal operierten Patienten : 78 %).

Der Diabetes insipidus trat mit zunehmender suprasellärer Tumorausdehnung häufiger auf. Bei intra- und gering suprasellär gewachsenen Adenomen entwickelte er sich bereits am Operationstag bzw. am ersten postoperativen Tag, Zeichen einer direkten Hinterlappenschädigung (RANDALL 1960). Bei stark suprasellär entwickelten Adenomen setzte der Diabetes insipidus entweder sofort, unmittelbar postoperativ, oder erst verzögert, am 2. - 10. postoperativen Tag, ein. Beim verspätet auftretenden Diabetes insipidus könnte es zu einer kurzfristigen Schädigung hypothalamischer Kernareale gekommen sein ohne daß dabei der Hypophysenhinterlappen traumatisiert wurde. Das dort gespeicherte ADH könnte dann zunächst ausgeschüttet worden sein und sich die Störung somit erst bei Ausbleiben einer Neusynthese in den supraoptischen Kernarealen als Diabetes insipidus manifestiert haben.

Als Zeichen einer nur geringfügigen Beeinträchtigung des supraoptico-neurohypophysären Systems durch den transssphenoidalen Eingriff - möglicherweise auch Ausdruck einer guten Regenerationsfähigkeit (BARGMANN 1968) - kann die Tatsache gewertet werden, daß bei jedem 2. Patienten mit Diabetes insipidus spätestens 4 Wochen postoperativ

die begonnene Therapie wieder abgesetzt werden konnte und nur eine Patientin einen permanenten Diabetes insipidus entwickelte. Bei ihr konnte intraoperativ der Hypophysenhinterlappen vom Tumorgewebe nicht abgegrenzt werden. Er wurde daher offenbar mitentfernt. Für die Totalentfernung des HHL sprechen bei dieser Patientin der sofortige Beginn des Diabetes insipidus und die Stärke der Polyurie (8 l unter Therapie) - die sich wesentlich von der -vergleichsweise- milden Symptomatik aller übrigen Patienten unterschied. Da nur eine hohe Hypophysenstielresektion bzw. Destruktion hypothalamischer Zentren zu einem permanenten Diabetes insipidus führen kann (RANDALL et al 1960, TÖNDURY et al 1971), diese aber, da das Adenom nur geringgradig suprasellär entwickelt war, kaum durch den operativen Eingriff verursacht sein konnte, müßte eine Degeneration der Zellen supraoptischer Kerngebiete mit vollständigem Zellverlust postuliert werden. Nach HOLMES et al (1974) degenerieren umso mehr Zellen dieser Nuclei, je vollständiger der Hypophysenhinterlappen entfernt wurde.

Dem Diabetes insipidus kommt somit, von dieser einen Patientin abgesehen, im allgemeinen keine längerfristige Bedeutung als Folgeerscheinung des transsphenoidalen Eingriffs zu.

4.1.3.4. Weitere Beschwerden

Bei einem Patienten (Nr. 20) trat nach einer zweizeitig transsphenoidal - transkraniellen Operation eine einseitige Trigeminusneuralgie auf. Hierbei könnte es

sich um eine Verlagerung des Sinus cavernosus und der darin verlaufenden Trigeminasfasern (u.a. beschrieben bei RHOTON 1972) oder um eine Druckschädigung dieses Bereiches bei Blutstillung an der lateralen Kapselwand gehandelt haben (FAHLBUSCH 1975, mündl. Mitteilung).

Bei anatomischen Varianten soll die kombiniert offen stereotaktisch-transsphenoidale Operation (RIECHERT, KRAINICK 1973) günstigere Operationsbedingungen bieten, da Nebenverletzungen hier vermieden werden können. Andererseits konnte mit diesem Verfahren nur bei 12 von 30 Patienten eine Besserung ophthalmologischer Symptome erzielt werden. Während die Autoren dieser Operationstechnik den transmaxillären Zugang bevorzugten, wurde bei uns transnasal-paraseptal vorgegangen. Sich aus dem Zugangsweg entwickelnde Beschwerden werden in der Literatur nicht berücksichtigt, da sie keinen eigentlichen Krankheitswert besitzen. So gaben auch in diesem Patientenkollektiv nach paraseptalem Vorgehen nur 15 % (7/46) der Patienten leichtere bleibende Beschwerden, wie Krustenbildung bzw. geringfügig vermindertes Geruchsempfinden, an. Diese Patienten äußerten die genannten Symptome zudem nur auf nachdrückliches Erfragen und fühlten sich nicht weiter belastigt. Beim transseptalen Vorgehen, das heute zugunsten des paraseptalen Operationsweges verlassen ist, klagten die Patienten auffällig häufig über Trockenheitsgefühle in der Nase, die möglicherweise in Zusammenhang mit dem bei diesem Operationsweg häufig aufgetretenen Nasenseptumperforationen stehen. Die bei dem transseptalen Vorgehen häufigeren Beschwerden sind bei der neuen paraseptalen Methode seltener geworden.

Insgesamt liegt die Komplikationsrate nach transsphenoidaler Operation, bleiben Diabetes insipidus und Nasenbeschwerden unberücksichtigt, bei 13 % (8/61).

4.2. Es stellt sich die Frage, inwieweit der operative Erfolg 1. von der Tumorausdehnung bzw. 2. von der ophthalmologischen und 3. von der endokrinen Ausgangslage vor Behandlung abhängig ist.

4.2.1.

Bei der subfrontal-transkraniellen Operationsmethode verschlechtert sich die Operationsprognose mit zunehmender extrasellärer Tumorausdehnung (MUNDINGER, RIECHERT 1967, RUF et al 1973). So beschrieb BAKAY (1950) bei Operation aller stark suprasellär gewachsenen Adenome einen Letalitätsanstieg auf 71 %. SVIEN et al (1967) fanden - bei massiv extrasellärer Tumorausdehnung - ein um 25 % höheres Todesrisiko für den Patienten. Bei der transssphenoidalen Operation dagegen konnte kein erhöhtes Letalitätsrisiko für Patienten mit massiv suprasellärer Tumorausdehnung beobachtet werden. Allerdings kam es bei Entfernung dieser großen Adenome häufiger als bei kleineren Adenomen zu intra- und postoperativen Komplikationen (Blutungen in das Tumorbett, Diabetes insipidus s.

3.7.1.5., 3.8.4).

4.2.2.

Nach TÖNNIS (1972) liegt die Letalität bei präoperativ doppelseitiger Amaurose bei 60 %. Eine präoperativ bereits stark herabgesetzte Seheleistung kann sich nach transkraniellem Vorgehen weiter verschlechtern, da direkt am Chiasma opticum operiert werden muß. Eine direkte Traumatisierung der Nn. optici und des Chiasma opticum besteht beim transssphenoidalen Eingriff insofern nicht, als innerhalb der sog. Tumorkapsel bzw. unterhalb des Diaphragma sellae und damit extradural operiert wird. So konnte eine signifikante Visusbesserung auch bei

sehr großen Adenomen beobachtet werden. Andererseits konnte jedoch gezeigt werden, daß mit zunehmendem präoperativen Visusverlust die Chance einer postoperativen Besserung der Sehfähigkeit abnahm. Lediglich bis zu einer präoperativen Minderung der Sehschärfe von 17 % wurde - ausnahmslos - eine völlige Wiederherstellung des Visus erreicht (s. 3.7.3.2.). Auch eine Normalisierung der Gesichtsfelder gelang nur bei präoperativen Ausfällen, die den Schweregrad einer bitemporalen Hemianopsie noch nicht überschritten hatten und zudem erst kurze Zeit bestanden.

4.2.3.

Die Rückbildung von Vorderlappeninsuffizienzen war nach den vorliegenden endokrinologischen Ergebnissen nicht zu erwarten, wenn die Partialausfälle schon länger bestanden bzw. alle Achsen betrafen. Die Ausnahme bildeten Patienten, bei denen es zu einer Blutung in das Adenom und damit zu einer früheren Diagnose und schnelleren Operation als bei den übrigen Patienten gekommen war. Hier war das Hypophysenvorderlappengewebe noch nicht irreversibel geschädigt.

4.3. Ausbildung endokriner und ophthalmologischer Symptome im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum

Der hormoninaktive Hypophysentumor wächst in der Regel langsam, dehnt sich zunächst in der Sella aus (CLIFFORD et al 1973), wächst dann in kaudaler und suprasellärer Richtung - zum Teil asymmetrisch - weiter

und dringt erst zuletzt massiv nach suprasellär vor (RUBINSTEIN 1972, EARLE et al 1973). Entsprechende Befunde ergaben sich bei 23 von 28 stark nach suprasellär entwickelten Adenomen. Nur 5 dieser Tumoren blieben auf die supraselläre Region beschränkt und waren nicht zusätzlich nach parasellär gewachsen bzw. in die Keilbeinhöhle eingebrochen. Mit zunehmender Tumorexpansion wird der HVL mechanisch geschädigt. Dies führt früher oder später zu einer HVL-Insuffizienz (oft in der Reihenfolge : sek. Hypogonadismus, sek. Hypothyreose bzw. NNR-Insuffizienz). Überraschenderweise korreliert das Ausmaß der endokrinen Ausfälle jedoch nicht mit der Wachstumsrate des Tumors. Vielmehr konnte gerade bei großen Adenomen häufiger eine intakte Hypophysenfunktion als bei den kleineren Tumoren beobachtet werden. Es ist bekannt, daß ein Hypopituitarismus klinisch-funktionell erst wirksam wird, wenn über 75 % des anatomischen Hypophysenvorderlappens zerstört ist (DAUGHADAY 1968). Größere Adenome mit verhältnismäßig geringen Partialausfällen müßten vor Erreichen dieses anatomischen Defektstadiums bereits aus der Sella herausgewachsen sein. Kann sich das Adenom nicht in einer Richtung nach extrasellär ausdehnen, komprimiert es in hohem Maß den Sellainhalt : Die nicht nach suprasellär gewachsenen Adenome unseres Krankengutes führten ausnahmslos zu endokrinen Ausfällen. Dagegen trat bei den größten Tumoren (supraselläre Ausdehnung Grad 3) nie eine komplette HVL-Insuffizienz auf. Von den Partialausfällen des HVL scheint bei stark suprasellärer Tumorausdehnung eine NNR-Insuffizienz gehäuft aufzutreten : dies zeigte sich in einem steigenden Anteil von Stressinsuffizienzen der NNR bei erhaltenem Cortisolanstieg auf ACTH-Belastung mit zunehmend suprasellärem Tumorwachstum. Vermutlich handelt es sich in diesen Fällen um keine echte Insuffizienz der ACTH-produzierenden HVL-Zellen sondern um eine bevorzugt hypothalamische Störung. Der supraselläre Tumoranteil kann

die Abgabe bzw. den Transport der hypothalamischen Releasing-faktoren blockieren (FAHLBUSCH, PICKARDT 1975). Diese Störung auf hypothalamischer Ebene können große supraselläre Tumoren auch auf den anderen hypothalamo-hypophysären Achsen auslösen. Bei etwa jedem zweiten unserer Patienten mit suprasellärem Adenom kann eine derartige hypothalamische Ursache der Partialinsuffizienz angenommen werden, da hier die TRH- bzw. LRH-Teste einen normalen Anstieg der entsprechenden peripheren Hormone trotz Unterfunktionen der Zieldrüse ergaben (s. 3.7.1.).

Da demnach eine echte Insuffizienz hypophysärer Zellen bei suprasellärer Tumorausdehnung sehr viel seltener vorkommt, als es der Befund zunächst vermuten läßt (PICKARDT 1972), und darüber hinaus Insuffizienzen allgemein mit suprasellärem Tumorwachstum weniger häufig auftreten, scheinen die sich in extrasellärer Richtung ausdehnenden Adenome öfter die HVL-Zellen intakt zu lassen als jene Tumoren, die auf die Sella beschränkt bleiben.

Diese Befunde zeigen, daß nicht immer eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der endokrinologischen Ausfälle und der Tumorausdehnung bestehen muß.

So ist zum Beispiel von Patienten mit intrasellären Adenomen, die frühzeitig zu einem Gonadotropinausfall geführt haben, eine längere Anamnese-dauer zu erfragen als von Patienten mit suprasellär entwickelten Tumoren, bei denen es noch nicht zu einem Ausfall der Gonadenfunktion gekommen ist und die Anamneseerhebung erst mit der ophthalmologischen Störung beginnt. Es kann daher, im Extremfall, bei erst kurz dauernder Symptomatik und völlig intaktem HVL ein weit ausgedehntes Adenom vorliegen - umgekehrt kann einer langdauernden endokrinen Anamnese ein noch auf die Sella beschränkter Tumor zugrundeliegen. Wenn die endokrinen

Symptome jedoch schon mehr als 4 Jahre andauerten, war - mit einer Ausnahme - der Tumor regelmäßig auch nach suprasellär entwickelt.

Bei ophthalmologischer Erstsymptomatik läßt sich keinerlei Beziehung zwischen der Dauer der Augenfunktionsstörung und dem Ausmaß suprasellären Tumorstwachstums erkennen.

Nach wie vor bilden ophthalmologische Symptome das vorrangige Initialsymptom bei Patienten mit hormoninaktiven Adenomen.

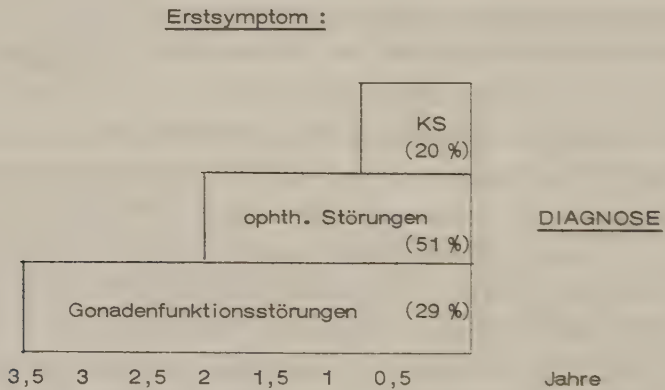
Jeder zweite der von uns erfaßten Patienten (51 %) bemerkte zuerst Augenfunktionsstörungen. Andere Autoren berichten über ähnliche Resultate : FÜRST (1966) : 42 %, DIRR (1970) : 60 %, RAY et al (1971) : 38 %, v. WILD (1972) : 55 %, HOLLENHORST et al (1973) : 40 %.

Am häufigsten klagten unsere Patienten zu Beginn über unscharfes Sehen, das typischerweise mit Ausdrücken wie "Schleiersehen", "Milchglasaspekt" bzw. "verschneites Sehen" beschrieben wurde. In der Regel läßt die Sehkraft erstmals nach besonderer Anstrengung oder Ermüdung nach (HOLLWICH 1973). Nicht selten treten, meist vorübergehend, als Zeichen einer bitemporalen Hemianopsie oder beginnenden Ophthalmoplegie Doppelbilder auf. Die bitemporale Hemianopsie wird, als klassisches Symptom, in der Literatur bei 50-60 % der Erkrankten angegeben (HENDERSON 1939, NOVER 1962, MARGUTH, FAHLBUSCH 1969, TOPPEL 1970, DIRR 1970, V. WILD 1972, HOLLENHORST et al 1973). Leider schlüsseln nicht alle dieser Autoren ihre Befunde nach inkompletten bzw. kompletten bitemporalen Hemianopsien auf. Nach AULHORN (1973) finden sich an verschiedenen Stellen des Chiasmas zum Teil noch unbekannte Schlingen und Überkreuzungen, die zu weniger klassischen binokularen Defekten jeder Art führen können. Nur bei jedem 3. Patienten unseres Patienten-

gutes (32 %) fand sich eine komplette, bitemporale Hemianopsie. Über die Hälfte der Gesichtsfelddefekte waren untypisch und auch nicht sicher als Vorstufen zu bitemporalen Hemianopsien zu werten.

Zusammenfassend gaben als Erstsymptom 51 % ophthalmologische Störungen, 29 % endokrine Störungen und 20 % Kopfschmerzen an.

Häufig bleiben diese ersten Beschwerden über längere Zeit das einzige Symptom. Lediglich retrobulbäre oder mehr diffuse frontale Kopfschmerzen treten zum Teil relativ früh zu den Augenfunktionsstörungen hinzu. Interessant ist in diesem Zusammenhang die unterschiedliche Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnose in Abhängigkeit vom Initialsymptom :



Während die Patienten nach dem Auftreten von Kopfschmerzen und Sehstörungen in der Regel innerhalb von 3 Monaten einen Arzt aufsuchten, ging nur jeder zweite Patient mit Gonadenfunktionsstörungen aus diesem Grund zum Arzt. Die verzögerte Diagnose bei Augenfunktionsstörungen

es daher in einer Linie auf Fehldiagnosen (u.a. Pankreasneoplasie, Adenokarzinom) stehen, die die Überlebensverhältnisse zum Teil zum Scheitern mitbestimmen. Außerdem wurde auch bei den Patienten, die bei Aufnahme einer ersten Diagnose gleich zum Arzt gegangen waren, die richtige Diagnose nicht immer gestellt als bei jenen, die ihrer Arzt erst nach Aufnahme von mehreren anderen Diagnosen konsultiert haben. Dies wurde die Zyklierung häufig auf psychische Faktoren zurückgeführt und zum Teil unbegleitet mit Hormonpräparaten behandelt. Gerade bei Diagnosen wie Adenokarzinom, bei Pankreasneoplasien und bei anderen bösartigen Tumorerkrankungen sollte daher die Möglichkeit eines hormonellen oder hypophysären Differentialdiagnoses immer noch in Betracht gezogen werden. Dieser würde nur die Abklärung von Hypophysenadenomen voraussetzt, dass die Aufklärung von Röntgenstrahlendefekten - zu einer frühzeitigen Diagnose des Hypophysentumors.

4.4. Prävalenz der groß- und/oder

zystischen oder hyperplastischen Adenome.

Durch die von genannten Untersuchungen, konnten zu feststellen. (FRIESEN et al 1973, L. MEINKE et al 1972, JACOB 1973, METES 1972, v. WERDER 1976). Es sind in der Literatur der letzten Jahren Adenome einer Gruppe Prävalenz - an der Tumoren (veranschlagt $\approx 1/24$) festzustellen. Auch andere Autoren haben bei etwa 1/3 einer untersuchten kommunikativen Adenome Prävalenz festgestellt (FRANZ 1973, ZIMMERMAN et al 1974 bei 7 von 13 untersuchten Adenomen).

Dabei handelt es sich offenbar um zwei verschiedene Gruppen : Einmal um Prolaktin - produzierende Adenome (Prolaktinome), die den hormonaktiven Tumoren zuzurechnen sind, zum anderen um tatsächlich inaktive Adenome, die aufgrund ihrer suprasellären Ausdehnung mit einer Begleithyperprolaktinämie einhergehen. Während bei der ersten Gruppe der Prolaktinexzess auf einer vermehrten Prolaktinsekretion der einzelnen Adenomzelle beruht, und je nach Tumorgroße Prolaktinspiegel zwischen 200.000 und 400.000 $\mu\text{E/ml}$ erreicht werden können, sind die Prolaktinspiegel im Falle einer Begleithyperprolaktinämie in der Regel unter 2.500 $\mu\text{E/ml}$. Die Begleithyperprolaktinämie, für die sich in unserem Kollektiv kein Beispiel fand, beruht darauf, daß entweder die Produktion von PIF in hypothalamischen Kernen gehemmt wird und/oder die Fortleitung von PIF über den Hypophysenstiel in die Hypophyse durch Portalokklusion unterbrochen wird (TURKINGTON 1971 u. 72, FAHLBUSCH et al 77). Derselbe Effekt tritt auch bei operativer Durchtrennung des Hypophysenstiels auf (TURKINGTON et al 1971). Eine Begleithyperprolaktinämie findet sich außer bei hormoninaktiven Tumoren auch bei anderen suprasellären Tumoren, wie z.B. bei Kraniopharyngeomen (FAHLBUSCH et al 1977).

Von dieser Begleithyperprolaktinämie abgegrenzt wird die sog. funktionelle Hyperprolaktinämie bei Patienten mit Amenorrhoe- - Galaktorrhoe-Syndrom, für die neuroradiologisch kein Adenom fassbar ist und deren Prolaktinspiegel in der Regel nicht höher als 3.000 - 5.000 $\mu\text{E/ml}$ liegen (FRANTZ 73, FRIESEN 73, v. WERDER 73, DEL POZO 74).

Die 11 Patienten unseres Krankengutes mit präoperativ (n=3) bzw. postoperativ (n=8) exzessiv hohen Prolaktinbasalspiegeln (s. Abb. 16) lassen sich in ihrer Anamnese von der Mehrheit der Patienten mit inaktiven Adenomen, insbesondere den 10 Patienten mit Normoprolaktinämie (Pat. Nr. 9, 13, 34, 36, 40, 44, 53, 55, 56, 61) in folgenden Punkten abgrenzen :

Die Patienten mit Hyperprolaktinämie erkrankten in jüngeren Jahren (im Mittel mit 28 Jahren) als die Patienten mit sog. hormoninaktiven Hypophysenadenomen (hier lag der Durchschnitt bei einem Alter von 45 Jahren, unter Ausschluß der Patienten mit Hyperprolaktinämie sogar bei 50 Jahren).

Auffallend häufig sind bei Prolaktin produzierenden Adenomen histologisch regressive Veränderungen anzutreffen (9/11). Bei allen Patienten mit Hyperprolaktinämie fand sich eine als Initialsymptom und im weiteren Verlauf besonders ausgeprägte Gonadeninsuffizienz.

Für die optimale Behandlung von Patientinnen mit Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie ist - bei Kinderwunsch - die Schonung der gonadotropen Zellen beim transssphenoidalen Eingriff von großer Bedeutung. Die Wiederaufnahme zyklischer Funktionen des Reproduktionssystems wird dann möglich, wenn durch die Operation eine Senkung der Prolaktinspiegel auf Werte gelingt, die unter der Therapie mit CB-154 (LUTTERBECK et al 1971, GOURDII 1973, DEL POZO 1974, v. WERDER 1973) normalisiert werden können.

Bei keinem unserer Patienten mit sog. inaktiven Adenomen und Hyperprolaktinämie konnte eine Galaktorrhoe beobachtet werden. Für die Galaktorrhoe ist offenbar das Zusammenspiel verschiedener Faktoren erforderlich. (REICHLIN 1968). Die Hormonsekretion des Tumors muß sich also klinisch nicht manifestieren.

Paradoxerweise erscheinen gerade diese Adenome lichtmikroskopisch häufiger chromophob als die Gesamtheit aller sogenannten hormoninaktiven Tumoren

(EL ETREBY, GÜNZEL 1973 ; eigene Beobachtungen). Ultrastrukturell ließ sich jedoch eine hohe funktionelle Aktivität nachweisen (HACHMEISTER, FAHLBUSCH, v. WERDER 1972, HACHMEISTER 1975). Trotzdem behalten einige Autoren, die unter chromophob nicht agranular verstehen, den Begriff chromophob auch im Zusammenhang mit endokriner Aktivität weiterhin bei (KRACHT 1973, SAEGER et al 1975). Andere bestreiten die Existenz eines chromophoben Zellzustandes überhaupt (PAIZ et al 1970, Mc CORMICK 1971) bzw. interpretieren den "chromophoben Tumor" als degranuliertes Acidophilenzelladenom (EL ETREBY 1973, EARLE et al 1973). Alle sogenannten hormoninaktiven Adenome könnten also, da sie ultrastrukturell meist Granula enthalten und zudem Granulaarmut als Zeichen eines besonders hohen Sekretumsatzes aufgefaßt werden kann (LABHART 1974), ein sekretorisches Potential besitzen. —

Diese Studie hat gezeigt, daß bei kleineren Tumoren in der Regel bessere Behandlungsergebnisse erzielt wurden als bei den größeren. Das Problem liegt in der Frühdiagnose, die bei richtiger Bewertung der Erstsymptomatik und Einleitung der neuroradiologischen, endokrinen und ophthalmologischen Untersuchungen früher gestellt werden müßte. Auch scheint eine bessere Aufklärung der Patienten hinsichtlich der guten Ergebnisse eines transssphenoidalen Eingriffs erforderlich zu sein. 8 Patienten ($8/61 = 13\%$) unseres Patientenkollektivs verzögerten die Therapie nach Diagnosestellung aus Angst vor dem operativen Eingriff.

Ist das Adenom bereits sehr groß, nach subfrontal, retrosellär oder stark parasellär und nach temporal entwickelt, oder hat sich ein extrasellärer vom intrasellären Anteil weitgehend gelöst (GUIOT 1973), so steigen Komplikations- und Letalitätsrate an. Auch muß dann zur radikalen Tumorentfernung eventuell eine zweizeitige transssphenoidale-transkranielle Operation mit Nachbestrahlung in Kauf genommen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Erfahrungen mit der transsphenoidalen Operationsmethode bei der Behandlung sog. hormoninaktiver Hypophysenadenome. Bei 61 an der Neurochirurgischen Universitätsklinik München auf transsphenoidalem Weg operierten Patienten wurden der prä-, der intra- und, im Rahmen einer Nachuntersuchung, der postoperative Verlauf erfaßt. Der Studie wurde ein Vergleich prä- und postoperativer klinischer, ophthalmologischer und endokrinologischer Befunde zugrunde gelegt.

Der transsphenoidale Eingriff erwies sich als wenig belastend für den Patienten und erbrachte bessere Ergebnisse als die transkranielle Operation :

Präoperative Gesichtsfelddefekte konnten in 92 % der Fälle gebessert, in 22 % normalisiert werden. Der Visus erholte sich bei 89 % der Patienten, 45 % erreichten wieder eine normale Sehfähigkeit. Auch Augenmuskellähmungen bildeten sich in der Regel zurück.

Die Funktion des HVL konnte bei 72,5 % aller Patienten erhalten oder sogar gebessert werden. In diesem Zusammenhang wirkte es sich günstig aus, daß extrasellär entwickelte Tumoren (bei 95 % war der Tumor aus der Sella herausgewachsen) die Hypophyse häufiger intakt ließen als auf die Sella begrenzte Adenome. Die ophthalmologischen und endokrinologischen Erfolge lassen sich auf das mikrochirurgische Vorgehen in der Sella zurückführen.

Auch Letalitäts-, Invaliditäts- und Komplikationsrate liegen nach transsphenoidalem Eingriff niedriger als nach transkraniellem. Selbst für weit nach suprasellär entwickelte Adenome bestand kein erhöhtes Letalitätsrisiko, bei diesen Adenomen ist sogar mit einer verhältnismäßig guten Besserung auch schwerer ophthalmologischer Defektzustände zu rechnen. Allerdings ist eine völlige Wiederherstellung der Sehfähigkeit bei einer präoperativen Visusminderung über 17 % nicht mehr sicher zu erreichen. Auch die Erhaltung intakter HVL-Funktionen durch die Operation gewinnt nur dann an Wert, wenn die präoperativen Ausfälle gering sind, sodaß noch bessere Operations-

ergebnisse erst erwartet werden dürfen, wenn die Diagnose Hypophysen-tumor früher als nach durchschnittlich 3 Jahren - wie hier - gestellt wird.

Eine Sonderstellung nehmen Patienten mit klinisch inaktivem Adenom aber exzessiver Hyperprolaktinämie (HPRL $\gg$ 650 μ E/ml ♀ bzw. $\gg$ 500 μ E/ml ♂) ein (n = 11 von 17) :

Die Patienten erkrankten in jüngeren Jahren und boten alle als Erstsymptom einen sekundären Hypogonadismus. Therapeutisch konnte bei diesen Patienten, die retrospektiv zu den hormonaktiven Adenomen gerechnet werden müssen, eine Senkung, nicht aber eine Normalisierung des Prolaktinexzesses erreicht werden.

Abzugrenzen davon ist die Begleithyperprolaktinämie (HPRL $<$ 2500 μ E/ml) bei großen suprasellär entwickelten inaktiven Adenomen, die zu einer Störung der PIF-Produktion bzw. des PIF-Transportes führen.

6. ABBILDUNGEN und TABELLEN

Zahl der
Patienten

Patientengesamtheit
n = 61

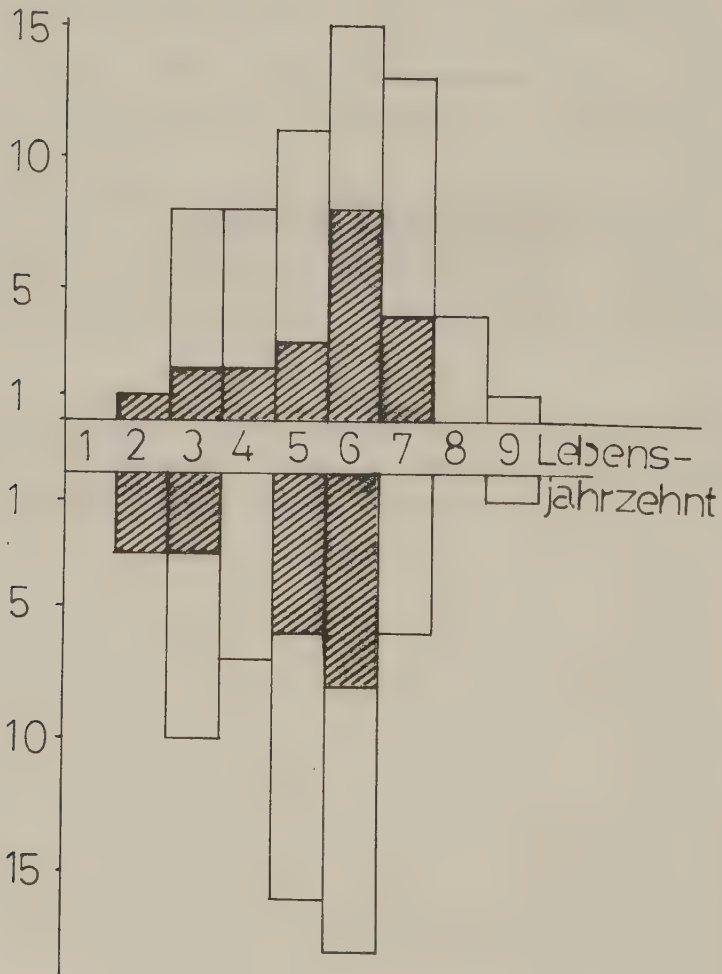


Abb. 1 : ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG
DER PATIENTEN

♀ : schraffiert

♂ : nicht schraffiert

nach oben aufgetragen: Alter zum Zeitpunkt der Operation

nach unten aufgetragen: Alter bei Auftreten erster Symptome

Anteil der Pat. in %
an der jeweiligen
Pat.gruppe

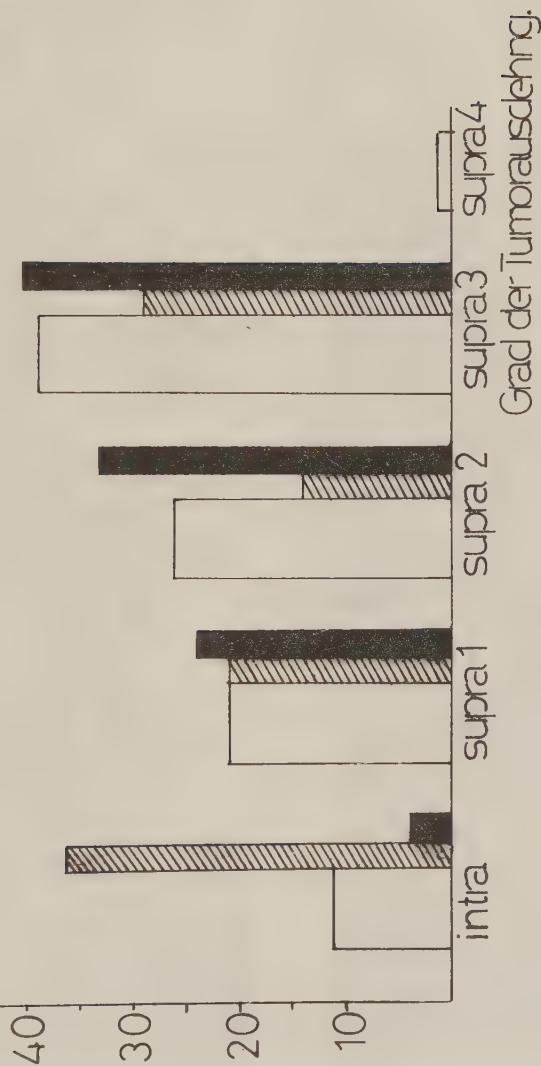


Abb. 3 : AUSMASS DES SYMMETRISCHEN WACHSTUMS INTRA- UND SUPRASELLÄR

- : Gesamtheit der Patienten, n = 61
- : Patienten mit Prolactinämie, n = 14
- : Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus, n = 25

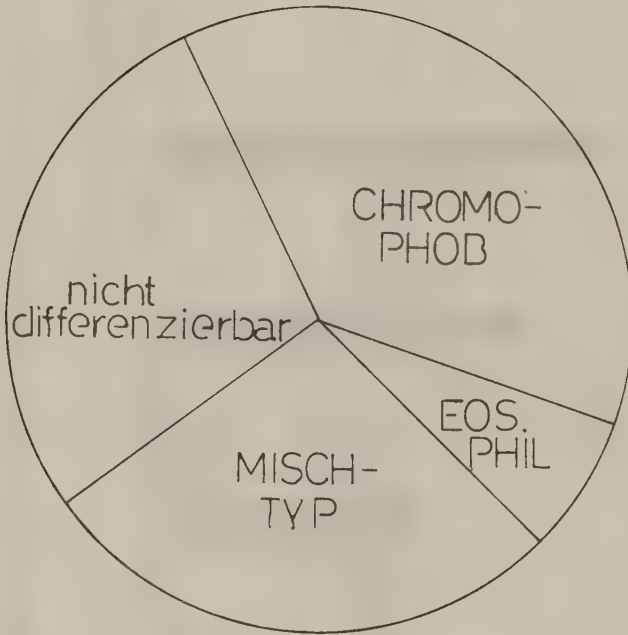


Abb. 4 : Histologische Befunde

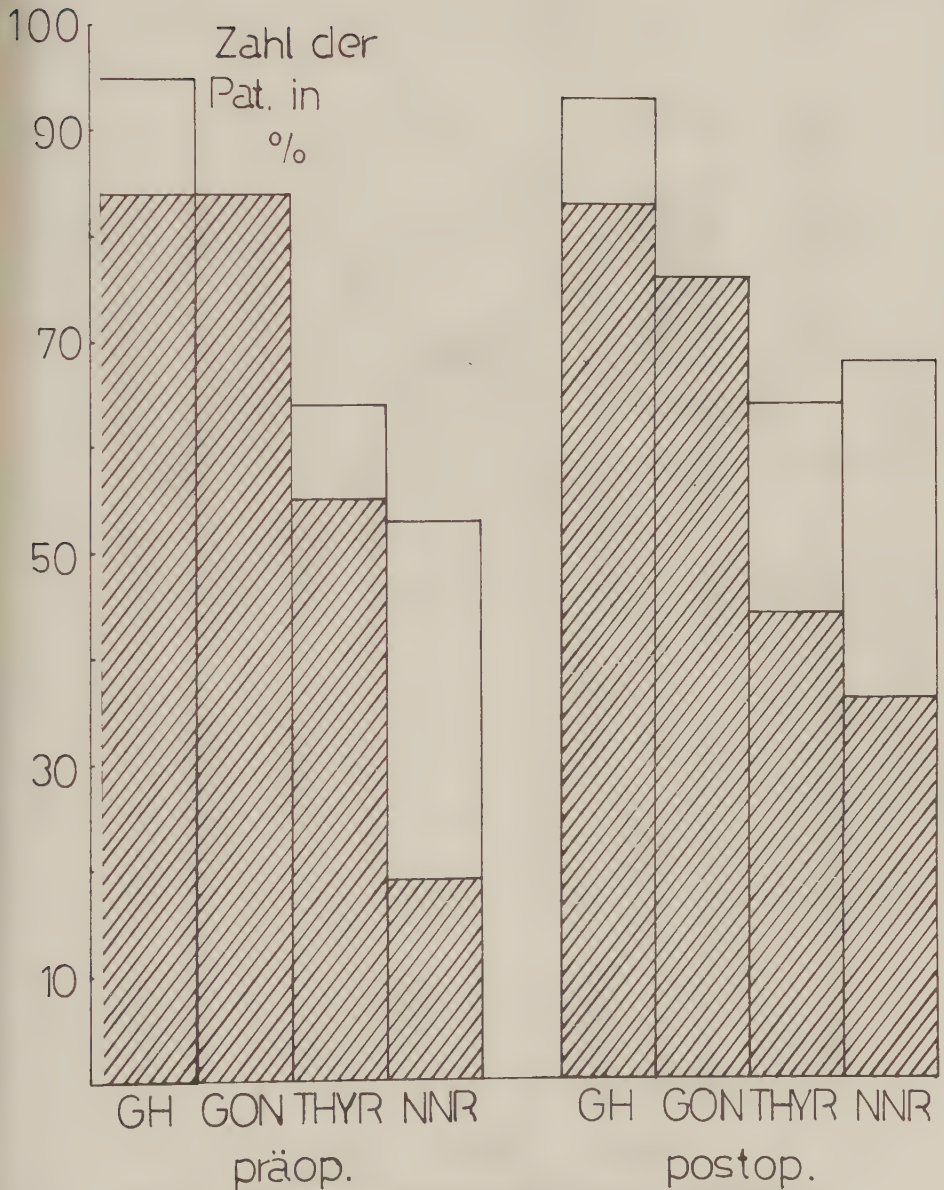


Abb. 6 : HVL - INSUFFIZIENZEN PRÄ- BZW. POSTOPERATIV



: Funktion insuffizient



: Funktion subnormal bzw. stressinsuffizient

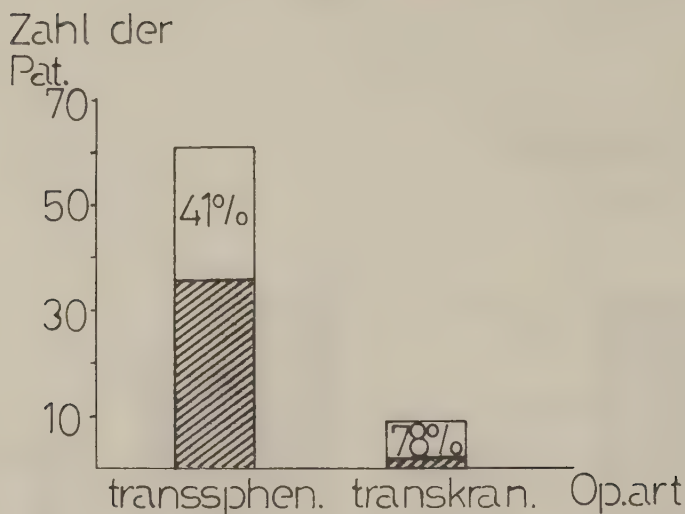


Abb. 8 : HÄUFIGKEIT EINES POSTOPERATIVEN D.INSIPIDUS

 : Patienten ohne D.insipidus
 : Patienten mit D.insipidus

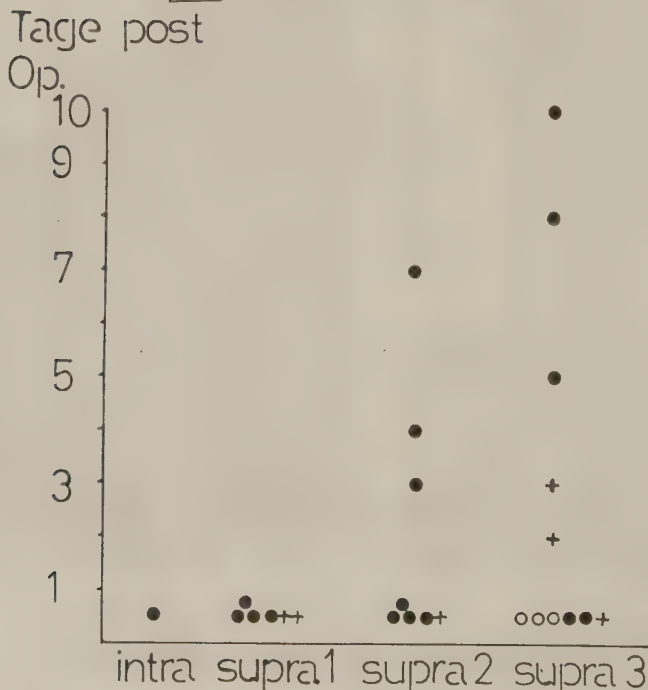


Abb. 9 : SUPRASELLÄRE TUMORAUSDEHNUNG UND D.INSIPIDUS - BEGINN, n = 26

+ : Dauer 1 Tag

0 : "triphasischer" D.insipidus

Hautfarbe
prä/post

fahl / stark
pigmentiert

fahl / pigmentiert

fahl / fahl



Änderung der
HVL-Funktionen

normalisiert

verbessert

gut

unverändert

schlecht

verschlechtert

Verbesserung

Verschlechterung

Abb. 10 : HAUTFARBE POSTOP., BEZIEHUNG ZU EINER POSTOP. ÄNDERUNG DER
HVL-FUNKTIONEN

[] = postop. Verschlechterung der HVL-Funktionen

[] = postop. Verbesserung der HVL-Funktionen

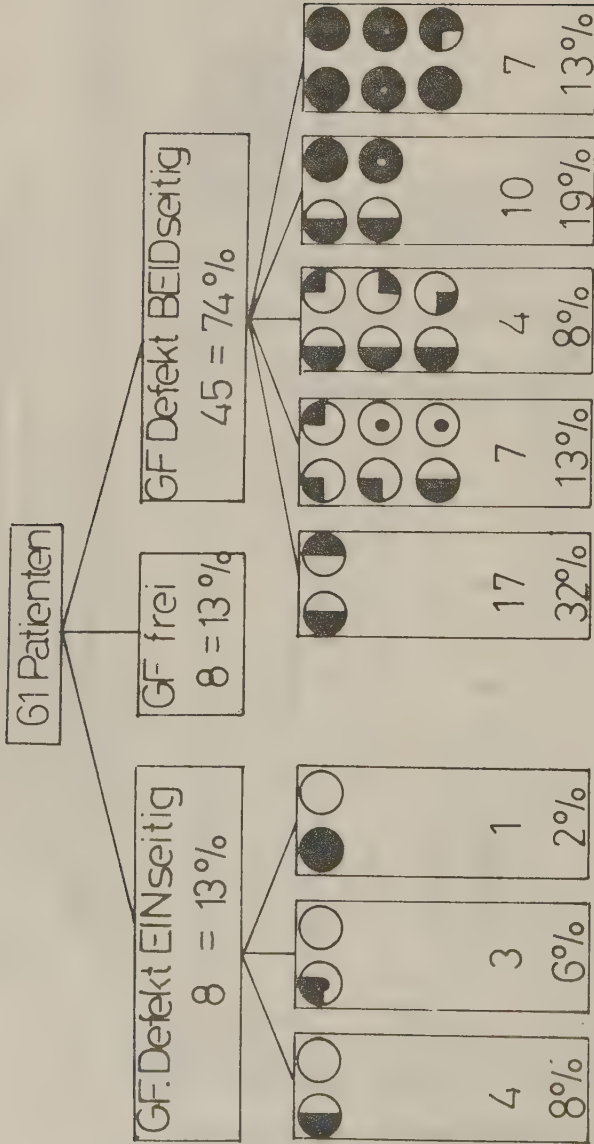
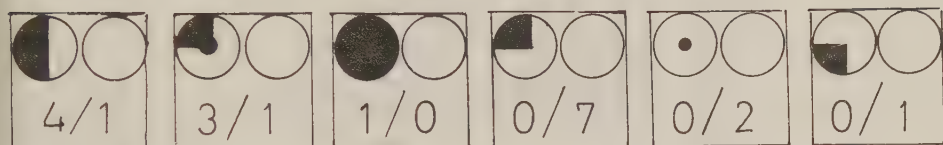


Abb. 11 : PRÄOPERATIVE GESICHTSFELDBEFUNDE, n = 61

KEIN Gesichtsfeldausfall: 8/19

EINSEITIGE Ausfälle: 8/12



DOPPELSEITIGE Ausfälle: 41/26

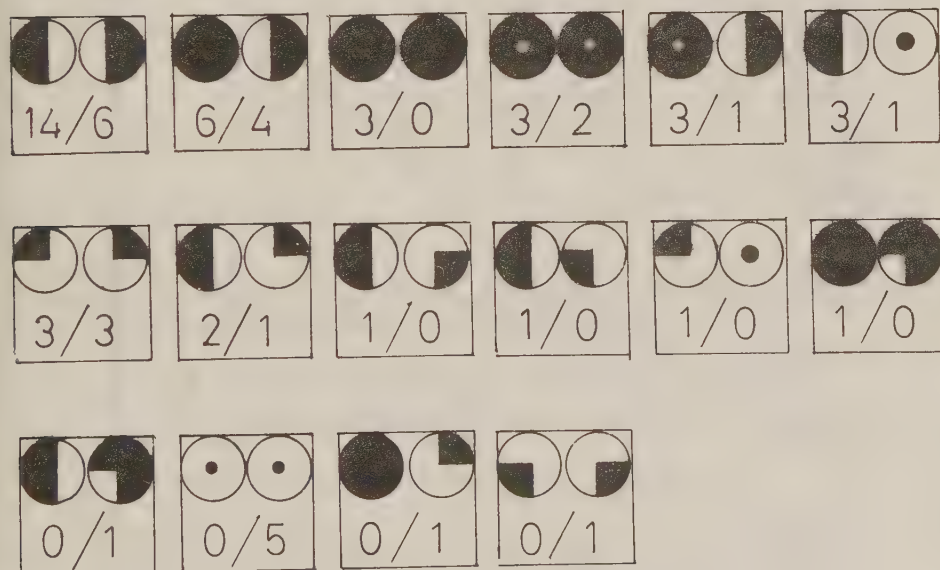
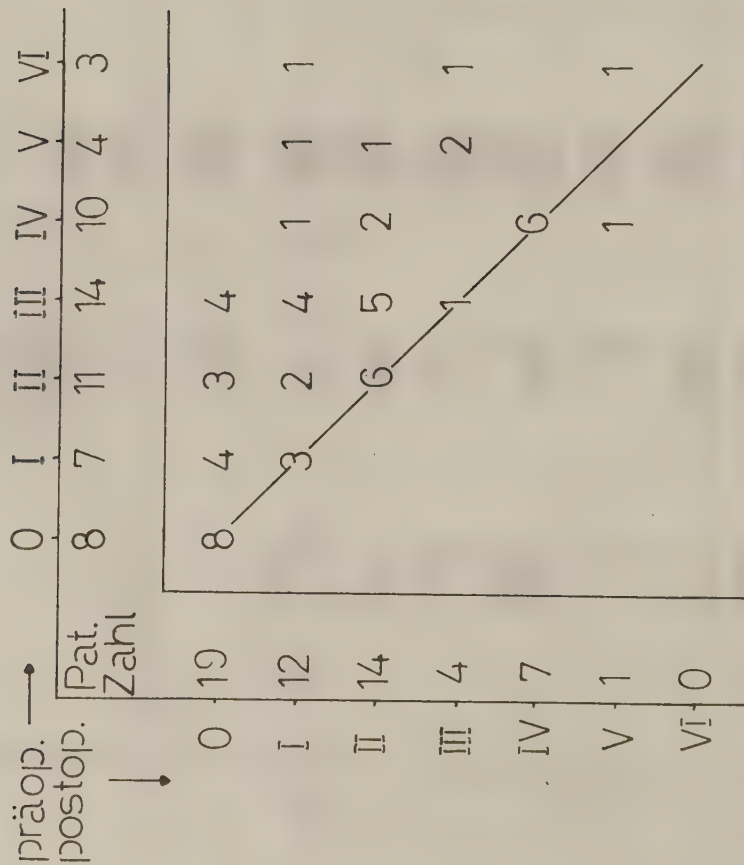


Abb. 12 : GESICHTSFELDDEFEKTE PRÄOPERATIV / POSTOPERATIV,
n = 49



Einteilung der Gesichtsfeldausfälle
in Anlehnung an FÜRST (1966) :

- 0 = normale Gesichtsfelder
- I = einseitiger Gesichtsfeld-
ausfall
- II = inkomplette bitemp. Hemi-
anopsie bzw. leichtere
atypische Defekte
- III = komplette bitemporale
Hemianopsie
- IV = 1 Auge amaurotisch bzw.
nur Lichtperzeption
- V = beide Augen minimales
Restgesichtsfeld
- VI = komplette Amaurose bds.

Abb. 13 : ENTWICKLUNG POSTOPERATIVER GF-BEFUNDE AUS PRÄOPERATIVEN GF-DEFEKTEN.

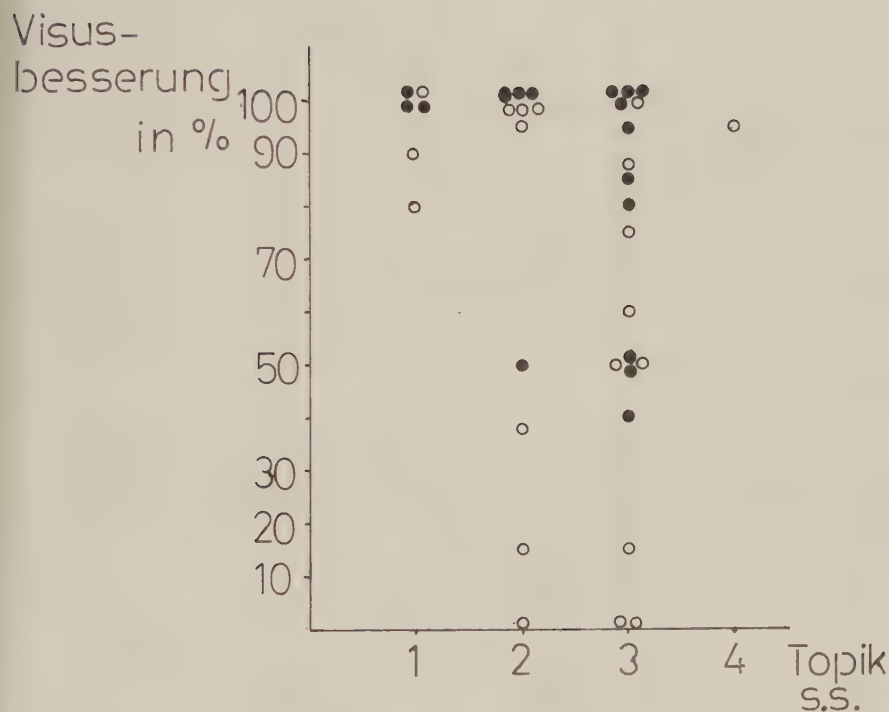


Abb. 14 : KORRELATION ZWISCHEN SUPRASELLÄRER TUMORAUSDEHNUNG UND POSTOPERATIVER VISUSBESSERUNG

- = Alter des Patienten z.Z. der Operation < 50 Jahre
 ○ = Alter des Patienten z.Z. der Operation ≥ 50 Jahre

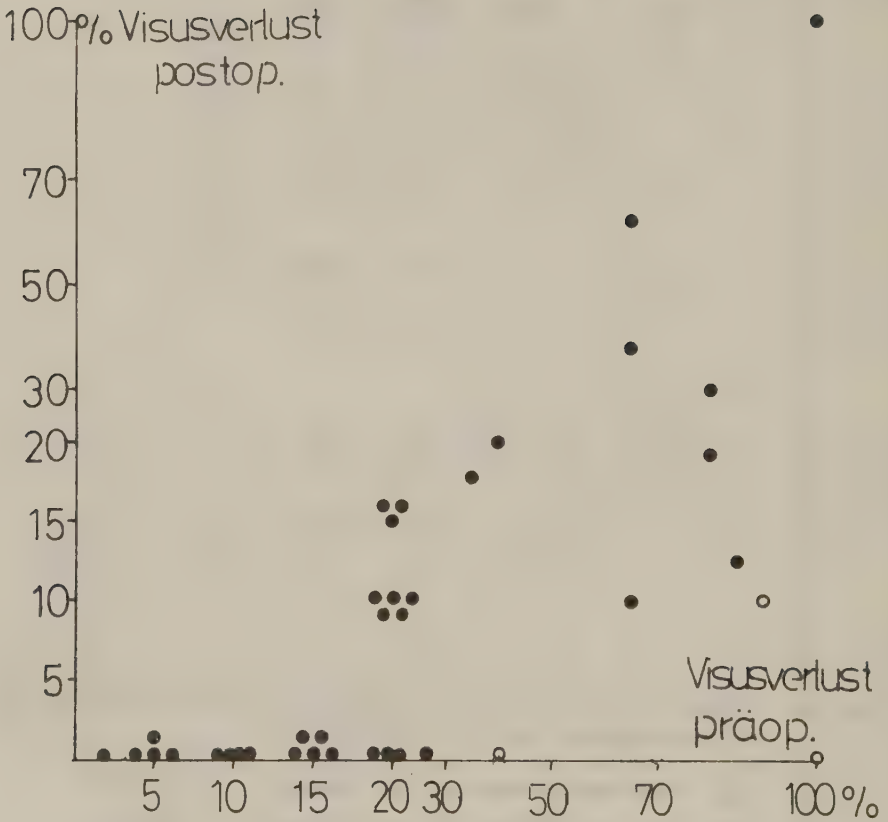


Abb. 15 : KORRELATION ZWISCHEN PRÄOPERATIVEM VISUSVERLUST UND POSTOPERATIVER VISUSBESSERUNG, n = 38

- : Patienten mit akuter Blutung in das Adenom
- : Alle übrigen Patienten, bei denen der Visus prä- und postoperativ bestimmt worden war.

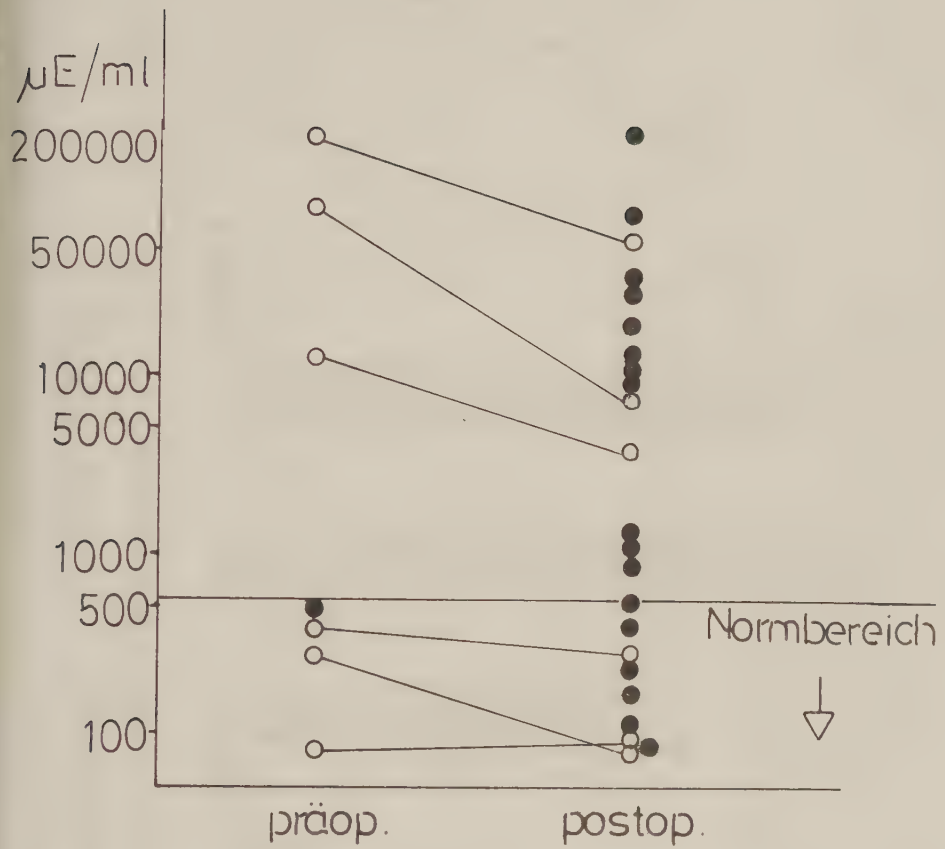
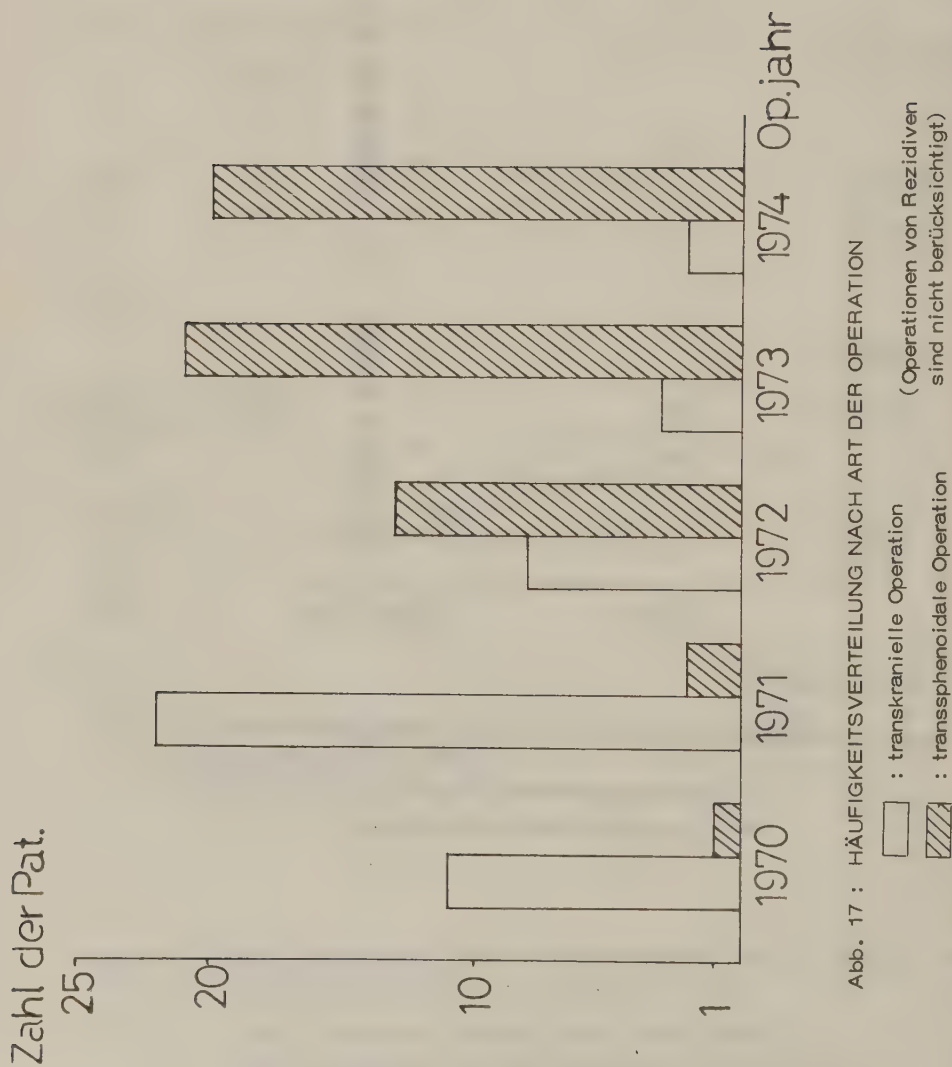


Abb. 16 : PROLAKTINSPIEGEL PRÄ- UND/ODER POSTOPERATIV, n = 23

○—○ = prä- und korrespondierender postoperativer Wert

● = kein zugehöriger Wert vorhanden



Topik

S.S.

4

3

2

1

0

1/4 1/2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 Jahre präop.

Abb. 18 : BEZIEHUNG ZWISCHEN DER DAUER DER PRÄOPERATIVEN SYMPTOMATIK
UND DER TUMORAUSDEHNUNG, n = 61

● = Primärtumor (● = ophth. Störungen und/oder Kopfschmerzen
als Initialsymptom
■ = endokrine Störungen als Initialsymptom)

○ = Tumorrezidiv

TABELLE I : TRANSSEKRETIORALE HIPOPHISENOPERATION BEI 61 PATIENTEN MIT SOG. HORMONINAKTIVEN ADENOMEN

Nr.	Name	Ge.	Erst-sympt.	Sym.- dau. (Jahre)	Op.- jahr	Op. alt.	Rez. Histo- Tu. Logie	regio- näre Ver- änder.	Blut- sugar	Topik	Ophthalmolog. Sympt.					HVL-Funktion präop./postop.				
											GF-defekt prä	V-verlust %		p V. bes. in %	HGH GON- RDO.	LRF- Test	THYR- Test	TGF- Test	NNR	H.F.
											post	prä	post							
1	P.S.	m	impot.	1	72	57	Ad.	+	+	-	0	0	0	0	-	-	+	-	-	+
2	A.R.	m	KS impot.	2	73	50	Ch.	-	-	-	0	0	0	0	-	-	+	+	+	-
3	G.J.	w	Ameno.	1,5	72	20	Eos.	+	+	-	0	0	0	0	-	-	+	+	+	+
4	A.W.	m	Impot.	0,5	69	28	Ad.	+	+	-	0	0	0	0	-	-	+	+	+	+
5	O.J.	w	Ameno	6	71	23	Ch.	+	+	-	0	0	0	0	-	-	+	+	+	+
6	H.M.	m	Impot.	3	74	32	Ch.	+	+	+	0	0	0	0	-	-	+	+	+	+
7	R.F.	m	Impot.	4	72	58	Ad.	-	-	+	0	0	0	0	-	-	+	+	+	+
8	L.M.	w	Ameno	9	72	26	Misch	-	-	-	1	II	II	15	0	100	-	-	-	-
9	Taw.	m	Ophth.	0,5	73	43	Misch	+	+	-	1	I	I	0	0	100	-	-	-	-
10	M.A.	m	Impot.	1	73	50	Ch.	-	-	-	1	II	II	14	1	93	-	-	+	+
11	S.R.	w	Ophth.	1,5	71	52	Ad.	-	-	+	1	I	0	5	0	100	-	-	+	+
12	G.H.	m	Ophth.	1/4	72 74	26	Misch Ch.	+	+	-	1	I	I	5	0	100	-	-	+	+
13	TeW.	m	KS Ophth.	0,5	74	66	Misch	+	+	+	1	II	0	40	0	100	-	-	+	+
14	S.A.	m	Ophth.	0,1	74	37	Ch.	+	+	-	1	I	0	17	10	41	-	-	+	+
15	H.L.	m	Impot.	7	73	75	Eos.	-	-	+	1	II	I	5	0	100	-	-	+	+
16	RoH.	m	Nach- unters.	1/4	72	22	Ad.	-	-	+	1	I	I	0	0	80	-	-	+	+
17	W.F.	m	Ophth. Erbr.	1	73	50	Ch.	+	+	+	1	I	0	5	1	80	-	-	+	+
18	T.B.	w	Ameno	3	74	32	Ch.	+	+	+	1	II	I	12	0	100	-	-	+	+

99

Nr.	Name Ge.	Erst-sympt.dau. (jahre)	Op. jahr	Op. alt.	Rez. Tu. logie	Topik Ophthalmolog. Sympt. HVL-Funktion präop./iostop.															
						regre-Blut-säu- rungs-grad	Sphera S	Gr. defekt prä post		V-Verlust% prä post		P. o V. bees in %	H ₂ H	CON HDO	LRF-Test	THYR	IRF-Test	NMR	H.F.		
								prä	post	prä	post										
19	B.H.	m	Ophth. 3	74	49	Misch	+	+	1	II	II	*		/	-	/	-	/	+/+	-	
20	B.P.	m	Ophth. 8	74	64	Ad.	+	+	1	0	0	0	0		/	-	-	-	(+)(+)	-	
21	ScA.	m	Impot. 0,5	73	29	Misch	+	-	2	II	II	*	0	0	-	-	+	+	+	/	-
22	M.H.	w	Ophth. 1	73	60	Ch.	+	-	2	II	II	*	17	0	-(+)	+/+	+/+	+/+	(+)(+)	+/+	
23	P.M.	w	Ameno KS	73	47	Eos.	+	-	2	III	I	10	0	100	-	-	-(+)	+/+	+/+	-	-
24	L.H.	m	Impot. 2,5	73	61	Fötal	+	-	2	III	II	20	0	100	-	-	+/+	+/+	+/+	(+)(+)	-
25	W.K.	m	Ophth. 2	73	54	Ch.	-	-	2	III	II	0	0		-	-	+/+	/	+/	(+)	+/+
26	GrF.	w	Ophth. 4	73	54	Ad.	-	-	2	III	II	15	0	100	-	-	-	+/+	+/+	(+)(+)	+/+
27	F.D.	m	Ophth. 5	72	53	Ch.	+	-	2	III	II	0	0		-	-	-	+/+	+/+	-	-
28	S.K.	m	Ophth. 1/4	72	80	Ad.	-	-	2	III											-
29	SeA.	m	Impot. 1,5	72	68	Ad.	+	-	2	III		12			-	+/	-	+/	+/	+/	+/
30	GeE.	w	Ophth. 1/4 Schwin	73	54	Ch.	-	+	2	III	I	20	0	100	+	+/	+/	+/	+/	+/	+/
31	L.A.	m	KS	73	43	Misch	+	+	2	III	0	15	0	100	/	-	-	-	-	-	-
32	G.J.	m	Ophth. 3	72	52	Misch	-	-	2	IV	I				*	-	-	-	-	-	-
33	R.A.	w	Ophth. 7	73	60	Misch	-	-	2	IV	V	65	40	38	-	-	-	-	-(+)(+)	-	-
34	StA.	m	Ophth. 4	73	47	Ad.	-	-	2	IV		20			-						
35	HiH.	w	Ophth. 3	73	52	Ch.	-	-	2	V	II	20	17	15	-	-	-	-	-	-	-
36	A.H.	m	KS	74	32	Ad.	+	-	2	VI	V	100	0	100	/	+	+/	+/	+/	+/	+/
37	RaH.	w	Ophth. 1	73	44	Misch	-	-	3	V	I	25	0	100	+/	+/	+/	+/	+/	+/	+/

Nr.	Name	Ge.	Erst- symp.t.	Syn. da.u. (Jahre)	Op. jahr alt.	Op. Rez. Tu.	Histo- logie	Topik		Ophthalmolog. Sympt.					HVL-Funktion präop./postop.					
								comp. Bl. ssw. und	Sph. und	G7- defekt prä post	V- verlust % prä post	P.O. V- loss in %	HGH	GON BDO	LRF Test	THYR Test	TRF Test	NNR H.F.		
38	K.L.J.	m	Ophth.	0,5	73	49	Ad.	+	+	-	3 II II*									+/
39	W.H.	w	Ameno	10	74	51	Misch	+	+	-	3 III II	20	10							-
40	M.T.	m	Impot.	6	73	67	Ch.	-	-	-	3 III I	5	0							+/
41	HaH.	m	Ophth.	1	72	37	Ad.	+	+	-	3 III I	15	1							+/
42	StM.	w	Ophth.	5	73	64	Ch.	-	-	+	3 III III*	80	32							-
43	KaJ.	m	Impot.	1,5	73	45	Misch	-	-	-	3 V III	35	17							-
44	B.K.	m	Ophth.	6	74	39	Ch.	-	+	-	3 I 0	10	0							-
45	L.L.	m	Impot.	1	72	26	Ad.	-	-	+	3 II 0	5	0							+/
46	R.L.	m	Ophth.	0,5	73	56	Ch.	+	+	-	3 IV IV	20	17							+/
47	M.G.	m	Impot.	3	74	38	Ad.	+	+	-	3 IV I	90	12							+/
48	T.E.	m	Ophth.	14	74	69	Ch.	+	+	+	3 IV III	90	10							-
49	U.A.	m	Impot.	3	72	55	Ch.	-	-	+	3 III 0	20								-
50	E.K.	w	Ophth.	0,5	74	55	Misch	-	+	+	3 IV II	20	10							-
51	O.M.	w	Ameno	8	73	37	Ch.	+	+	-	3 IV IV	40	20							-
52	S.T.	w	Ophth.	5	72	59	Ch.	+	+	-	3 IV IV*	80	20							+/
53	L.M.	w	Ophth.	7	74	61	Misch	-	-	-	3 IV V	100	100							+/
54	A.J.	m	KS	0,5	73	59	Ch.	+	+	+	3 II 0	1	0							-
55	F.E.	w	Ophth.	4	74	48	Ch.	-	-	+	3 IV IV*	65	65							+/
56	S.G.	m	KS	3	73	49	Ch.	-	+	+	3 V III	17	10							+/

Nr.	Name	Ge.	Erst-sympt.	Sym. dau.	Op. jahr	Op. alt.	Rez. Tu.	Histo logie	Ophthalmolog. Sympt.										HVL-Funktion präop./postop													
									reg. Blut. aus. Hing. oral	sph. para. S. kind	Gr. Defekt	V. Verunst. %	P. o. V. Bess. in %	HGH	GON. I. LH. Test	TRF. Test	NMR	H. F.	Gr. Defekt	V. Verunst. %	P. o. V. Bess. in %	HGH	GON. I. LH. Test	TRF. Test	NMR	H. F.						
57	ScM.	m	Ophth.	6	72	42		Misch	+	+	3	III	0	10	0	100																
58	B.J.	m	Ophth.	0,5	72	25	+	Misch	+	-	3	IV	II	65	12	81																
59	HeH.	w	Ameno	4	72	32		Ad.	+	+	3	IV	IV	20	10	50																
60	E.A.	m	Ophth. Plegie	6	74	70		Ad.	-	+	3	III		80																		
61	H.G.	m	KS	3	74	72		Misch	+	+	4	III	0	15	1	93																

Ge. = Geschlecht

Erstsympt. = erstes Symptom, Sym.dau. = Symptomdauer (in Jahren)

Op.jahr = Operationsjahr, Op.alt. = Alter zum Zeitpunkt der Operation

Rez.Tu. = Tumorrezidiv (++ = 2 Rezidive)

Histologie : Ch= Chromophob, Misch= Mischtyp, Bos= Eosinophil, Ad= histologisch nicht sicher klassifizierbar

Topik : sph= sphenoideal, para= parasellär, s= suprasellär

Ophthalmolog. Sympt. = Ophthalmologische Symptomatik, GF-Defekt= Gesichtsfelddefekt, V-Verlust= Visusverlust, p.o. V-Bess.= postoperative Visusbesserung, * = leichte GF-Besserung

HVL-Funktion : + = normale Funktion

(+) = Funktion subnormal bzw. stressinsuffizient

- = Funktion insuffizient

H.F. = Hautfarbe : - = fahlgelb, + = normale Pigmentierung

* = beurteilt ausschließlich anhand der klinischen Symptomatik

TABELLE 4 : POSTOPERATIVER DIABETES INSIPIDUS , n = 25

Nr.	Name	Topik		Rez. Tu.	Dauer d.D.i.	Beginn d.D.i. p.o.Tag	max. tägl. Aussch. 1.Woche *	mittl. spez. Gew. in der 1.Woche	späterer Aussch. pro Tag	Verlauf Therapie
		sph	pod supra Grad							
43	KaJ.	-	- 3		1 Tag	1	2,5 l	1005	-	-
37	RaH.	+	- 3	+	1 Tag	2	2 l	1005	-	-
36	A.H.	-	- 2		1 Tag	1	2 l	1003	-	-
58	D.J.	-	+ 3	+	1 Tag	3	4 l	1006	-	-
55	F.E.	-	+ 3		3 Tage	6	2,5 l	1005	-	-
11	S.R.	-	+ 1		3 Tage	1	2,5 l	1001	-	-
15	H.L.	+	- 1		1 Woche	1	1,5 l	1003	-	-
47	M.G.	+	- 3		1 Woche	4	3 l	1005	-	-
38	KlJ.	+	- 3		1 Woche	1	4 l	1001	-	-
19	B.H.	+	+ 1		1 Woche	1	3 l	1001	-	-
33	R.A.	-	+ 2		1 Woche	7	2 l	1005	-	-
21	ScA.	-	- 2		2 Wochen	3	4 l	1003	3 l mit Pitressin	
50	E.K.	+	+ 3	+	3 Wochen	5	2 l	1005	2 l mit Tegtretal	
42	StM.	-	+ 3		1 Monat	10	2 l	1005	2 l mit Pitressin	
12	G.H.	-	+ 1	+	2 Monate	1	5 l	1001	Tegtretal	
32	G.J.	-	+ 2		2 Monate	1	3,5 l	1005	Vasopressin	
45	L.L.	-	+ 3		4 Monate	1	4 l	1005	3 l mit Vasopressin u. Tegtretal	
18	T.D.	+	+ 1		4 Monate	1	3 l	1003	3 l mit Tegtretal	
31	L.A.	+	+ 2		4 Monate	4	4 l	1005	3 l mit Pitressin	

Fortsetzung der Tabelle 4

Nr.	Name	Topik		Rez. Tu.	Dauer d.D.i.	Beginn d.D.i. p.o.Tag	max. tägl. Aussch. 1. Woche	mittl. spez. Gew. in der 1. Woche	späterer Verlauf Aussch. Therapie pro Tag
		Sph	post. sup. ped. Genid						
6	H.M.	+	+	0	6 Monate	1	3,5 l	1004	3 l mit Tegretal
35	H.H.	-	+	2	Monate	1	3 l	1009	2 l mit Tegretal
30	GeE.	+	+	2	8 Monate	1	4 l	1006	2 l mit Tegretal
39	W.H.	+	-	3	8 Monate	5	3 l	1005	DDAVP
23	P.M.	-	-	2	8 Monate	1	3 l	1001	2 l mit Pitressin
8	L.M. ¹	-	-	1	>2 Jahre	1	8 l	1001	3 l mit DDAVP

* = unter postoperativer Therapie mit Pitressin-Tannat i.m. (mindestens einmalige Verabreichung)

1) HHL-Gewebe wurde während der Operation zum Teil mitentfernt

Rez.Tu. = Tumorrezidiv

D.i. = Diabetes insipidus

Aussch. = Ausscheidung

TABELLE 7 : AUGENMUSKELPARASEN

Nr.	Name	Blut- ung	Topik s p	GF prä post	V-Verlust prä post	N. OCULOMOTORIUS % sphincter levator, <i>duffner</i> pupillae palpebrae <i>mus. lev.</i>	N. ABDUCENS prä/ post	Beginn plötzl.	Zt.punkt präop. Zt.punkt p.o.	Zt.punkt der p.o.Besserung
27	F.D.	+	2 ++	III II	0 0	+/- +/-	-	+	5 Jahre	präop. spontan
20	B.P.	+	1 +	0 0	0 0	++/- ++/-	++/-	+	4 Tage	2 Monate p.o.
31	L.A.	+	2 -	III 0	15 0	+/- +/-	+/-	+	14 Tage	2 Wochen p.o.
7	R.F.	-	0 +	0 0	0 0	+/- -	-	+	6 Mon.	-
54	A.J.	-	3 +	II 0	1 0	- -	-	+	5 Mon.	2 Wochen p.o.
55	F.E.	-	3 +	IV IV	65 65	- -	-	-	4 Jahre	-
35	HiH.	-	2 +	V II	20 17	- +/-	-	-	3 Jahre	3 Wochen p.o.
32	G.J.	-	2	IV I		+/- -	-	-	2 Mon.	-
30	GeE.	-	2 +	III I	20 0	+/- -	-	-	3 Mon.	-

Topik : s = Grad suprasellär , p = parasellär

V-Verlust = Visusverlust

++ = Paraplegie

+ = Parese

- = Lähmung

Nr.	Name	Op. alt.	Topik Spinal	intraop. Komplik.	Sella- verschl. Dura, Muskel	Be- ginn p.o. Tag	Liquor- zellzahl (^{schicht} gesamt)	Erreger	Therapie	Dauer	Gestorben p.o. Tag	Todes- ursache
MENINGITIS												
29	SeA.	68	-	2	starke Blutg.	+	16	60000/3	E.coli	Cephalotin	35	Herz-/reislaufversagen bei Sepsis
6	H.M.	32	+	0	-	+	44	10200/3	?	Cephalotin 4 Wo Reifobacin		
LIQUORRHOE												
23	P.M.	47	-	2	Liquorfluß	+	15000/3	Ery	-	Ventil	1 Mon	
8	L.M.	26	-	1	subdiaphragm. Zist. reißt	+	9	470/3	Ery	Lumbal- punktion	1 Mon	
30	GeE.	54	+	++	D.s.2-fach perforiert	-	14	100/3	Ery	Lumbalpunk- tionen	2 Wo	
BLUTUNG IN DIE TUMORHÖHLE												
60	E.A.	70	+	3	-	-	0	-	-	re.frontale Trepantation	1	intrakranielles Hämatom
47	M.G.	38	+	3	-	+	7	-	-	Wundrevisi- on tr.sph.		
37	RaH.	44	+	3	diffuse Blutungen	+	0	-	-	Wundrevisi- on tr.sph.		
59	HeA.	32	+	++	Th.sehr derb, blasig	+	2	-	-	Trepantation	8	Hämorrhagische Erwei- chung d.Hypothalamus
INTRASELLÄRER ABSZESS												
12	G.H.	26	-	1	-	+	4	-	-	Strept. Staph.		
29	SeA.	68	-	2	s.o.	+	16	60000/3	E.coli	Wundrevisi- on Cephalot	s.o. s.o.	s.o.
A.CAROTIS - SINUS CAVERNOSUS FISTEL												
5	O.J.	23	+	-	0 K.BH unsymmetr.	+	1	-	-	Spontanver- schluss	4 Mon	

TABELLE 9 : PATIENTEN MIT HYPERPROLAKTINÄMIE , n = 14 (/ 24)

Nr.	Name	Ge.	Erst-sympt.dau (jahre)	Op.jahr	Op.alt	Rez.Tu.	Histologie	Topik	Hyperprolaktinämie					HVL-Funtion präop/postop.					HHL D.i.	
									HPrl basal		TRH-T. Finshieg %	Gal	HGH	GON RDO	LRF-Test	THYR-Test	TRF-Test	NNR		
									prä	post										
21	ScA.	m	Impot.	0,5	73	29	Misch	+	-	2	4	0	-	-	*/-	*/-	+/+	+/+	-	+
6	H.M.	m	Impot.	3	74	32	Ch	+	+	0	21	18	-	-	-/-	*/-	+/+	+/+	-	+
18	T.B.	w	Ameno.	3	74	32	Ch	+	+	1	8	4	-	-	+/+	(+)	+/+	+/+	+/+	+
12	G.H.	m	Impot.	10	74	28	+	Ch	+	+	-	16	-	-	*/-	-	+/+	+/+	+/+	+
47	M.G.	m	Impot.	3	74	38	Ad	+	+	3	-	37	-	-	-/-	-	-(+)	+/+	(+)	+
5	O.J.	w	Ameno	6	71	23	Ch	+	+	0	-	1	-	-	-/-	+/+	-	+/+	+/+	-
2	A.R.	m	Impot.	2	73	50	Ch	-	-	0	-	25	-	-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-
45	L.L.	m	Impot.	1	72	26	Ad	-	-	3	-	2	-	4	-	+/+	+/+	+/+	+/+	+
51	O.M.	w	Ameno.	8	73	37	Ch	+	+	3	-	-	+	-	-/-	-(+)	-	+/+	+/+	-
4	A.W.	m	Impot.	0,5	69	28	Ad	+	+	0	-	4	-	-	*/-	+/+	-(+)	+/+	+/+	-
3	C.L.	w	Ameno.	1,5	72	20	Eos	+	+	0	-	-	+	-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-
23	P.M.	w	KS Ameno.	1	73	47	Eos	+	+	2	-	-	-	-	-/-	-(+)	+/+	+/+	+/+	+
50	E.K.	w	Ophth. Ameno.	0,5	74	55	+	Misch	-	3	-	-	-	-	-	-(+)	+/+	+/+	+/+	+
11	S.R.	w	Ophth.	1,5	71	52	+	Ad	-	1	-	20	-	-	-/-	-	+/+	+/+	+/+	+

TRH-T. = TRH-Test
p.o. Gal. = postoperative Galaktorrhoe
sonstige Legende siehe Tabelle 1 Seite 104

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AMBROSE J. : Computerized transverse axial scanning (tomography)
part 2. Clinical application. Brit. J. Radiol. 46, 1023 (1973)
- 1a) AULHORN E. : Visual field defects in sellar and parasellar
processes. Intern. Congr. Ser. Excerpta medica, No. 306, 16 (1973)
- 2 BAKAY L. : The results of 300 pituitary adenoma operations.
J. Neurosurg. 7 : 240 - 255 (1950)
- 3 BARGMANN W. : Neurohypophysis. Structure and function.
In : Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Vol. XXIII.
Edit.: BERDE B., Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1968
- 4 BINDER T. : Zum Diabetes insipidus : Postoperative Verlaufs-
kontrollen nach Operation von Hypophysenadenomen mit sehr kleinen
Meßintervallen. Inauguraldissertation, München 1976
- 5 BOHNET H.G., DAHLEN H.G., SCHNEIDER H.P.G. : Hyper-
proactinemic anovulatory syndrome. Acta endocr. (Kbh.)
Suppl. 193 : 26 (1975)
- 6 BOYAR R.M. : Hypothalamic - pituitary function in diverse hyper-
prolactinemic states. J. clin. Invest. 53 : 1588 - 1598 (1974)
- 7 BROUGHAM M., HEUSNER A.P., ADAMS R.D. : Degenerative
changes in pituitary adenomas. J. Neurosurg. 7 : 240 (1950)
- 8 BULL J. : The normal variations in the position of the optic recess
of the third ventricle. Acta radiol. 46 : 72 (1956)
- 9 BURIAN K., PENDL G., SALAH S. : Über die Rezidivhäufigkeit
von Hypophysenadenomen nach transfrontaler, transsphenoidaler oder
zweizeitig kombinierter Operation. Wien. Med. Wschr. 47 : 833 - 836
(1970)
- 10 BYNKE H.G., CRONQVIST S. : Relationship between visual field
defects and encephalographic changes in 48 cases of pituitary
chromophobe adenoma. Acta Ophthal. 42 : 465 - 482 (1964)
- 11 Mac CARTY S., HANSON E.J., RANDALL R.V., SCANLON P.W. :
Indications for and results of surgical treatment of pituitary tumors
by the transfrontal approach. In : Diagnosis and treatment of pituitary
tumors. Edit.: KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam -
New York, 1973
- 12 CLIFFORD J.F., ECHOLS D.H. : Extrasellar extension of a pituitary
adenoma in a patient with a normal - sized sella turcica and impaired
vision from an atheromatous carotid artery. J. Neurosurg. 39 : 398 -
401 (1973)

- 13 Mc. CORMICK W.F., HALMI N.S. : Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors.
Arch. Pathol. 92 : 231 - 238 (1971)
- 14 CYRKOWICZ A. : Release of Melanocyte-Stimulating-Hormone (MSH) from the posterior pituitary lobe and from the Hypothalamus.
Acta physiol. Pol. 25 (2) : 183 - 185 (1974)
- 15 DAUGHADAY W.H. : The Adenohypophysis. In : Textbook of Endocrinology. Edit. WILLIAMS R.H., W.B. Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto, 1968, pp. 27 - 85
- 16 DAUGHADAY W.H., CRYER P.E., JACOBS L.S. : The role of the hypothalamus in the pathogenesis of pituitary tumors. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit. KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, (1973)
- 17 DIRR E. : Prä- und postoperative endokrine Ausfälle bei Hypophysentumoren. Inauguraldissertation, München 1970
- 18 EARLE K.M., DILLARD S.H. : Pathology of adenomas of the pituitary gland.
In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit. KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973
- 19 EL ETREBY M.F., GÜNZEL P. : Prolaktinzell-Tumoren im Tierexperiment und beim Menschen. Arzneim.-Forsch. 23 : 1768 - 1790 (1973)
- 20 ERHARDT F., MARSCHNER I., PICKARDT C.R., SCRIBA P.C. : Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin - Bestimmung. Z. klin. chem. klin. Biochem. 11 : 381 (1973)
- 21 FAGER C.A., POPPEN J.L., TAKAOKA Y. : Indications for and results of surgical treatment of pituitary tumors by the intracranial approach. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit.: KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973, pp. 146 - 155
- 22 FAHLBUSCH R. : Klinik und Röntgen - Diagnostik der Chiasma-prozesse. Münch. Med. Wschr. 37 : 1574 - 1583 (1972)
- 23 FAHLBUSCH R. : Endocrinology of pituitary tumors. Proc. 23rd annual meeting Hamburg 1972. Excerpta medica intern Congr. Ser. No. 306 : 90 - 95 (1973)

- 24 FAHLBUSCH R., MARGUTH F. : Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome. Dtsch. Ä.-Blatt 27 : 1795 - 1809 (1973)
- 25 FAHLBUSCH R., PICKARDT C.R. : The effect of intraventricular TRH in patients with diseases of the hypothalamic and pituitary region. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193 : 90 (1975)
- 26 FAHLBUSCH R., RJOSK H., WERDER v. : Operative treatment of prolactin producing adenomas. in : Treatment of pituitary adenomas. Eds. FAHLBUSCH R., WERDER K.v., Thieme, Stuttgart 1977
- 27 FAHLBUSCH R., GRUMME T., AULICH A., WENDE S., STEINHOFF H., LANKSCH W., KAZNER E. : Suprasellar tumors in the CT scan. in : Cranial computerized tomography. Eds : LANKSCH W., KAZNER E. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1976)
- 28 FRANTZ A.G., KLIMBERG D.L., NOEL G.L. : Studies on prolactin in man. Rec. Progr. Horm. Res. 28 : 527 (1972)
- 29 FRANTZ A.G. : Physiological and pathological secretion of human prolactin studied by in vitro bioassay. In : Lactogenic hormones. Edit. : WOLSTENHOLME G.E.W. und J. KNIGHT, Churchill Livingstone, Edinburgh - London, 1972, pp. 137 - 150
- 30 FRASER R., DOYLE F., JOPLIN G.F., BURKE C.W., HARSOULIS P., TUNBRIDGE M., ARNOTT R., CHILD D. : The assessment of the endocrine effects and the effectiveness of ablative pituitary treatment by ⁹⁰Y and ¹⁹⁸Au implantation. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit. : KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973
- 31 FRIESEN H., TOLIS G., SHIN R., HWANG P. : Studies on human prolactin : Chemistry, radioreceptor-assay and clinical significance. In : Human prolactin. Edit. : PASTEELS J.L., ROBYN C. Excerpta medica, Amsterdam, 1973
- 32 FÜRST E. : On chromophobe pituitary adenoma. Acta med. scand. suppl. 452 (1966)
- 33 GOURDII D. : Study on the control of prolactin secretion by two continuous lines of rat pituitary prolactin cells. Excerpta medica No. 80 , Amsterdam - New York, 1973 pp. 163 - 166
- 34 GREENWOOD F.C., LANDON J., STAMP T.C.B. : The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growthhormone response to insulin. I. in control subjects. J. Clin. Invest. 45 : 429 (1966)
- 35 GUIOT G., DEROME P. : The indications for a transsphenoidal approach in neurosurgery. Ann. Med. Intern. 123 : 8 - 9 (1972)

- 36 GUIOT G. : Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas : general principles and indications in non-functioning adenomas. In : *Diagnosis and treatment of pituitary adenomas*. Edit. : KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973
- 37 HACHMEISTER U. : Hyperplasie von Prolaktinzellen nach Östrogentherapie beim Prostatacarcinom. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 56 : 535 (1972)
- 38 HACHMEISTER U., FAHLBUSCH R., V. WERDER K. : Ultrastructural identity of pituitary adenoma cells in Forbes-Albright syndrome and of adenohipophyseal pregnancy cells. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. 159 : 42 (1972)
- 39 HACHMEISTER U. : Hypothalamo-pituitary pathology in hyperprolactinemia. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 193 : 67 (1975)
- 40 HARDY J. : Transsphenoidal hypophysectomy. *J. Neurosurg.* 34 : 582 - 594 (1971)
- 41 HAYES T.P., DAVIS R.A., RAVENTOS A. : The treatment of pituitary chromophobe adenomas. *Radiology* 98 : 149 - 153 (1971)
- 42 HENDERSON W.R. : The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases. *Brit. J. Surg.* 26 : 809 (1939)
- 43 L' HERMITE M., VANHAELST L., COPINSCHI G., LECLERCQ R., GOLSTEIN J., BRUNO O.D., ROBYN C. : Prolactinrelease after injection of thyrotrophin releasing hormone in man. *Lancet* 1 : 763 (1972)
- 44 HOLLENHORST R.W., YOUNGE B.R. : Ocular manifestations produced by adenomas of the pituitary gland : analysis of 1000 cases. In : *Diagnosis and treatment of pituitary adenomas*. Edit.: KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973
- 45 HOLLWICH F. : Augensymptome in ihrer Beziehung zur inneren Medizin. In : *Klinik der Gegenwart X*. Edit. : BOCK H.E., HARTMANN F., Urban & Schwarzenberg, München, 1973
- 46 HOLMES R.L., BALL J.L. : The pituitary gland. *Univ. Pr. Cambridge* 1974, pp. 67
- 47 HORN K., HENNER J., SCRIBA P.C. : Mechanisierte Analytik von Schilddrüsenhormonen im Serum : T₄ (CPBA), T₃ -in vitro-Test und Gesamt T₃ - (RIA). *Ärztl. Lab.* 20 : 177 (1974)
- 48 HWANG P., GUYDA H., FRIESEN H.G. : Purification of human Prolactin. *J. Biol. Chem.* 247 : 1955 (1972)

- 49 JACOBS L.S., DAUGHADAY W.H. : Pathophysiology and control of prolactin secretion in patients with pituitary and hypothalamic disease. In : Human prolactin. Edit.: PASTEELS J.L., ROBYN C. Excerpta medica, Amsterdam, 1973, pp. 189 - 205
- 50 KAUTZKY R., LÜDECKE D. : Experiences with the transsphenoidal approach to the hypophysis. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 135 - 141 (1973)
- 51 KAUTZKY R., LÜDECKE D. : Neue Möglichkeiten der Hypophysen-chirurgie. Therapiewoche 34 : 2821 - 2826 (1973)
- 52 KJELLBERG R.N., KLIMAN B. : A system for therapy of pituitary tumors. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit. : KOHLER P.O., Excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973, pp. 234 - 252
- 53 KLEBER H. : Erfahrungen mit der transsphenoidalen Operation von hormonaktiven Hypophysenadenomen. Inaugural-Dissertation München (1976)
- 54 KOOS W.TH., PENDL G., SALAH S., BÖCK F. : The Value of a collaborative neurosurgical and rhinological approach to microsurgery of tumors in the ciasm - sella turcica region. Neurochirurgia 16 : 62 - 69 (1973)
- 55 KRACHT J. : Pathomorphology of pituitary tumors. Acta neurochir. 28 : 222 - 234 (1973)
- 56 KRAMER S. : Indications for and results of treatment of pituitary tumors by external radiation. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit.: KOHLER P.O., excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973
- 57 KRUEGER E.G., UNGER S.M., ROSWIT B. : Hemorrhage into pituitary adenoma with spontaneous recovery and reossification. Neurology (Minneap.) 10 : 691 - 696 (1960)
- 58 LANDOLT A.M. : The oncocytoma, a new histological type of pituitary adenoma. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 116 (1973)
- 59 LANDOLT A.M. : Regeneration of the human pituitary. J. Neurosurg. 39 : 35 - 41 (1973)
- 60 LANDOLT A.M. : Ultrastructure of human sellar tumors. Correlation of clinical findings and Morphology. Acta neurochirurgica Suppl. 22, Springer, Wien (1975)

- 61 LABHART A. : The adenohypophysis. In : Clinical endocrinology. Edit. : LABHART A., Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1974, pp. 77 - 124
- 62 LAWRENCE A.M., HAGEN T.C. : Alternatives to ablative therapy for pituitary tumors. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit.: KOHLER P.O., excerpta medica, Amsterdam - New York, (1973), pp. 297 - 316
- 62a) LAWRENCE J.H., CHONG C.Y., LYMAN J.T., TOBIAS C.A., BORN J.L., GARCIA J.F., MANOUGIAN E., LINFOOT J.A., CONNELL G.M. : Treatment of pituitary tumors with heavy particles. In : Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Edit.: KOHLER P.O., excerpta medica, Amsterdam - New York, 1973, pp. 253 - 262
- 63 LAWS E., TRAUTMANN J., HOLLENHORST R. : Transssphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm. J. Neurosurg. 46,717 - 722 (1977)
- 64 LOEW F., KREMER G. : Operative procedures in the sellar and parasellar region (tumors, opto-chiasmatic arachnoiditis). Excerpta medica intern congr. ser. No. 306 : 60 - 67 (1973)
- 65 LÜDECKE D., FRAHM H., FREISENHAUSEN H.D. : Pathophysiology and therapy of Diabetes insipidus after Operations in the region of the hypophysis. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 197 - 202 (1973)
- 66 LUTTERBECK P.M., PRYOR J.S., VARGA L., WENNER R. : Suppression of nonpuerperal galactorrhea with an ergot alkaloid. Brit. Med. J. 3 : 228 (1971)
- 67 MARGUTH F., FAHLBUSCH R. : Chirurgie der Hypophysentumoren. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 15 : 263 - 273 (1969)
- 68 MARGUTH F. : Symptomatology of space-occupying lesions in the area of the sella turcica. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 32 - 34 (1973)
- 69 MASON A.S. : Pituitary tumors. Can. J. Surg. 17 : 142 - 146 (1974)
- 70 MEDICAL NEWS : Britons develop non-invasive diagnostic system. J. Amer. Med. Ass. 223 : 7 (1973)
- 71 MEITES J. : Control of prolactin secretion in animals and comparative physiology of significance to the clinician. In : Lactogenic hormones. Edit. : WOLSTENHOLME G.E.W., KNIGHT J., Churchill Livingstone, Edinburgh - London, 1972, pp. 108 - 118
- 72 MUNDINGER F., RIECHERT T. : Hypophysentumoren - Hypophysektomie. Thieme Stuttgart 1967
- 73 MUNDINGER F., BRAUN W. : Stereotactic curie therapy of pituitary adenomas. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306, 170 (1973)

- 74 NORDIN J. : Yrkesskadeförsäkringslagen och invaliditetsgradsettningen. Almqvist & Wiksell, Uppsala, 1955
- 75 NOVER A. : Über das Verhalten des Optikus nach längerdauernder Kompression. Fortschr. Neurol. Psychiat. 30, 230 (1962)
- 76 NOVER A. : Augensymptome bei Hypophysenadenomen. Dtsch. Med. Wschr. 27 : 1381 - 1384 (1962)
- 77 OBERDISSE K., TÖNNIS W. : Pathogenese, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome. Erg. inn. Med. Kinderheilk. 4 : 975 - 1075 (1953)
- 78 OLIVECRONA H. : The surgical treatment of intracranial Tumors. In : Handbuch der Neurochirurgie Bd. IV, 4. Edit. OLIVECRONA H., TÖNNIS W., Springer Berlin - Heidelberg - New York 1967
- 79 PAIZ C., HENNIGAR G.R. : Electron microscopy and histochemical correlation of human anterior pituitary cells. Amer. J. Path. 59 : 43 - 73 (1970)
- 80 PICKARDT C.R. : Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH (Thyrotropin releasing hormone) : Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen. Habilitationsschrift, München 1972
- 81 PICKARDT C.R., GEIGER W., FAHLBUSCH R., SCRIBA P.C. : Stimulation der TSH - Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern. Klin.Wschr. 50 : 42 (1972)
- 82 PICKARDT C.R., ERHARDT F., FAHLBUSCH R., GRÜNER J., SCRIBA P.C. : The diagnostic significance of the stimulation of TSH-Secretion by thyrotropin releasing hormone (TRH) Administration in diseases of the hypothalamus and pituitary. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 105 - 107 (1973)
- 83 PIOTROWSKI W., PENZHOLZ H., PISCOL K. : Indications and choice of surgical procedure for pituitary tumors. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 142 (1973)
- 84 Del POZO E. : Clinical and hormonal response to Bromocriptin (CB- 154) in the galactorrhea syndromes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 : 18 (1974)
- 85 RANDALL R.V., CLARK E.C., DODGE H.W., LOVE J.G. : Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and hypothalamus. J. Clin. Endocrin. 20 : 1614 - 1621 (1960)
- 86 RAY B.S., PATTERSON R.H. : Surgical experience with chromophobe adenomas of the pituitary gland. J. Neurosurg. 34 : 726 - 729 (1971)

- 87 REICHLIN S. : Neuroendocrinology. In : Textbook of Endocrinology. Edit.: WILLIAMS R.H., W.B. Saunders company, Philadelphia, London, Toronto, 1968, pp. 967 - 1016
- 88 RHOTON A.L. : Microneurosurgery of the pituitary gland. Med. Clin. N. Amer. 56/4 : 915 - 930 (1972)
- 89 RIECHERT T., KRAINICK J.U. : Erfahrungen mit einem neuen kombiniert offen-stereotaktischen transsphenoidalen Operationsverfahren bei Hypophysengeschwülsten. Dt. Med. Wschr. 98 : 646 - 649 (1973)
- 90 ROBINSON J.L. : Sudden blindness with pituitary tumors. Report of three cases. J. Neurosurg. 36 : 83 - 85 (1972)
- 91 ROOS D. : Die Beeinflussung der Rezidivrate durch männliche Geschlechtshormone oder anabole Steroide bei Patienten, die an Hypophysenadenomen operiert wurden. Inaugural-Dissertation Hamburg 1972
- 92 ROVIT R.M., FEIN J.M. : Pituitary apoplexy : a review and reappraisal. J. Neurosurg. 37 : 280 - 288 (1972)
- 93 RUBINSTEIN L.J. : Tumors of the central nervous system. In : Atlas of tumor pathology, 2nd series. Fascicle 6, Armed forces Institute of pathology, Washington 1972
- 94 RUF H. : Über die transfrontale Freilegung der Sellaregion. Dt. Med. Wschr. 95/44 : 2233 - 2236 (1970)
- 95 RUF H., V. WILD K., NEUBAUER M. : Follow up studies on 3 craniopharyngeomas and 95 cases of chromophobe and acidophil pituitary adenomas after treatment by transfrontal operation. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 152 - 161 (1973)
- 96 SAEGER W., BREUER H., LÜDECKE D. : Morphological and functional classification of pituitary adenomas. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193 : 89 (1975)
- 97 SCHARPIUS T., HALVES E., GRUMME TH. : Subfrontal and transthemoidal approach to hypophysectomy. Excerpta medica intern. congr. ser. No. 306 : 150 - 151 (1973)
- 98 SCHELIN U. : Chromophobe and acidophil adenomas of the human pituitary gland. A light and electron microscopic study. Acta pathol. microbiol. Scand. Suppl. 158 : 1 - 80 (1962)
- 99 SCHINDLER A.E., KELLER E., GÖSER R., JAEGER-WHITEGIVER E.R. : Diagnostic evaluation and follow up of patients with amenorrhea - galactorrhea under treatment with bromocryptine. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 194 : 25 (1975)

- 100 SHELIN G.E. : Chromophobe adenomas of the pituitary gland.
Amer. J. Roentgen. 92 : 160 - 173 (1964)
- 101 SHELIN G.E. : Untreated and recurrent chromophobe adenomas
of the pituitary. Amer. J. Roentgen. 112 : 768 (1971)
- 102 SHELIN G.E. : Treatment of nonfunctioning chromophobe adenomas
of the pituitary. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.
120 : 553 - 561 (1974)
- 103 SOUVATZOGLOU A. : Zur klinischen Bedeutung der radioimmuno-
logischen LH-Bestimmung und der Stimulation der LH-Sekretion.
Thesis München 1972
- 104 SVIEN H.J., COLBY M.Y. : Treatment for chromophobe Adenoma.
Charles C. Thomas, Springfield Ill, 1967 pp. 17 f.
- 105 TÖNDURY G., KISTLER G. : Das hypothalamo - neurohypophysäre
System. In : Klinik der inneren Sekretion. Edit.: LABHART A.,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1971, pp. 34 - 36
- 106 TÖNNIS W. : Das klinische Bild der verschiedenen Hypophysen-
adenome. In : Handbuch der Neurochirurgie. Edit.: OLIVECRONA H.,
TÖNNIS W., Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1962
- 107 TÖNNIS W. : Raumbeengende Prozesse im Inneren des Schädels.
In : Klinik der Gegenwart, Bd. IV, pp. 545-602. Urban & Schwarzen-
berg München 1972
- 108 TOPPEL L. : Diagnostik der Hypophysentumoren aus ophthalmo-
logischer Sicht. Münch. Med. Wschr. 3 : 89 - 94 (1970)
- 109 TURKINGTON R.W., ANDERWOOD L.E., VAN WYK J.J. :
Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in
man. New Engl. J. Med. 285 : 707 - 710 (1971)
- 110 TURKINGTON R.W. : Human prolactin. Amer. J. Med.
53 : 389 - 394 (1972)
- 111 TURKINGTON R.W. : Secretion of prolactin by patients with pituitary
and hypothalamic tumors. J. Clin. Endocrinol. 34 : 159 - 164 (1972)
- 112 TURKINGTON R.W. : Measurement of prolactin activity in human
serum by the induction of specific milk proteins in vitro : results in
various clinical disorders. In : Lactogenic hormones. Edit.:
WOSTENHOLME G.E.W., KNIGHT J., Churchill, Livingstone -
Edinburgh - London, 1972, pp. 169 - 196
- 113 VEZINA J.L., SUTTON T.J. : Prolactin secreting pituitary
microadenomas. Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.
120 : 46 - 54 (1974)

- 114 V. WERDER K., SCRIBA P.C. : Hypothalamus und Hypophyse. Allgemeine Pathophysiologie. In : Klinische Pathophysiologie. Edit.: SIEGENTHALER W., Thieme Stuttgart 1973
- 115 V. WERDER K. : Function and ultrastructure of the pituitary in forbes - albright - syndrome. In : Human prolactin. Edit. : PASTEELS J.L., ROBYN C., Excerpta medica, Amsterdam, 1973, pp. 226 - 230
- 116 V. WERDER K. : Wachstumshormone und Prolactin - Sekretion des Menschen. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1975
- 117 V. WERDER K., FAHLBUSCH R., PICKARDT C.R., RJOSK H.K., SCRIBA P.C. : Surgical and medical management of hyperprolactinemia associated with pituitary tumors. Int. Symp. growth hormone and related peptides, Milan, 17.-20.9.75
- 118 WILCKE O. : Therapie mit radioaktiven Isotopen. In : Handbuch der Neurochirurgie IV/ 4. Edit. : OLIVECRONA H., TÖNNIS W., Springer, Berlin - Heidelberg 1967
- 119 V. WILD K., PORRERO M. : Über postoperative Röntgenkontrollen bei Hypophysentumoren. Nervenarzt 43 : 382 - 384 (1972)
- 120 V. WILD K. : Zur Diagnose der Hypophysentumoren. Nervenarzt 43 : 587 - 589 (1972)
- 121 ZIMMERMANN H., SOLBACH G., WIEGELMANN W. : Pre- and postoperative hormone substitution in pituitary tumors. Excerpta medica intern. Congr. ser. No. 306 : 191 - 196 (1973)
- 122 ZIMMERMANN E.A., DEFENDINI R., FRANTZ A.G. : Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas : A correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 : 577 (1974)

Herrn Prof. Dr.med. F. MARGUTH danke ich, daß er es mir ermöglicht hat,
dieses Thema an seiner Klinik zu bearbeiten.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich vor allem Herrn PD Dr.med. R. FAHLBUSCH,
der mir das Thema überlassen und die Nachuntersuchungen mit mir durchgeführt
hat. Ihm danke ich besonders für seine vielen hilfreichen Hinweise und die
Durchsicht der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 28.10.1950 wurde ich als drittes Kind des Dr.iur. Erich Ullrich, Rechtsanwalt und Diplomkaufmann, und seiner Frau Roswitha, geb. Knörl, in Haßfurt geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule Haßfurt, trat dann an den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums Haßfurt über und legte dort 1969 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität Freiburg mit dem Studium der Rechtswissenschaften. Zum Sommersemester 1971 wechselte ich an die Universität München und begann hier im Wintersemester 1971/72 mit dem Studium der Humanmedizin. Im Sommer 1972 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Sommer 1973 die ärztliche Vorprüfung, im Sommer 1974 den ersten Teil, im Sommer 1976 den zweiten Teil und im Oktober 1977 den dritten Teil des Staatsexamens ab.

Am 28.7.1975 heiratete ich den Arzt Dr. med. Rupert Botzler.

